

**Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Nicht invasives hämodynamisches Monitoring während der  
Narkoseeinleitung von pädiatrischen Patienten – eine vergleichende  
Analyse der Hämodynamik zwischen inhalativer und intravenöser  
Narkoseeinleitung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Matthias Buchsteiner

aus Schwarzach i. Pg.

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Chappell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Schmitz

.....

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Julius Z. Wermelt

Dr. med. Florian Brettner, MHBA

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2020

In Dankbarkeit meiner Familie und meiner verstorbenen Großmutter Elfriede gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1. Einleitung</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>2. Einführung in das Thema</u></b>	<b><u>7</u></b>
2.1. Das Herzzeitvolumen	7
2.2. Zusammensetzung des Schlagvolumens	7
2.3. Die Vorlast	8
2.4. Die Nachlast	11
2.5. Die Myokardiale Kontraktilität	12
2.6. Besonderheiten der Hämodynamik bei Kindern	12
<b><u>3. Erfassung des Herzzeitvolumens</u></b>	<b><u>14</u></b>
3.1. Methoden zur Bestimmung HZV	14
3.1.1. Diskontinuierliche Methoden und deren Limitationen	14
3.1.2. Kontinuierliche Methoden und deren Limitationen	18
<b><u>4. Zielsetzung der Studie</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b><u>5. Studienpopulation</u></b>	<b><u>21</u></b>
<b><u>6. Material und Methoden</u></b>	<b><u>21</u></b>
6.1. Narkosetechnik	21
6.2. Messungen	22
6.3. Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Impedanzkardiographie	23
6.4. Versuchsaufbau ICON®	30
6.5. Statistik	32
6.5.1. Statistik zu den Grafiken	34

<b><u>7. Ergebnisse</u></b>	<b><u>35</u></b>
7.1. Statistische Auswertung	35
7.2. Vergleiche zwischen den Narkosegruppen	41
7.3. Adjustierte Modelle	48
<b><u>8. Diskussion</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b><u>9. Limitationen der Arbeit</u></b>	<b><u>60</u></b>
9.1. Einschränkungen der TEB	61
<b><u>10. Ausblick</u></b>	<b><u>65</u></b>
<b><u>11. Zusammenfassung</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b><u>12. Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b><u>71</u></b>
<b><u>13. Tabellenverzeichnis</u></b>	<b><u>72</u></b>
<b><u>14. Abkürzungsverzeichnis</u></b>	<b><u>74</u></b>
<b><u>15. Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>76</u></b>

# 1. Einleitung

*» In der Tat müssen wir die Narkose als eine der feinsten ärztlichen Kunstleistungen bezeichnen, die nicht nach einem Schema durchgeführt werden kann, sondern zu der man Beobachtungsgabe, Geschick und Uebung und ein hohes Maass von Gewissenhaftigkeit besitzen muss. «<sup>1</sup>*

Diese im Jahre 1905 von Mikulicz getätigte Aussage ist nach über 100 Jahren nach wie vor gültig. Trotz der heute gebräuchlichen gut verträglichen und steuerbaren Pharmaka sowie der erstklassigen technischen Hilfsmittel zur Narkosedurchführung, birgt eine Narkose Risiken. Insbesondere im Bereich der Kinderanästhesie ist aufgrund der anatomisch und physiologisch bedingten geringeren kardialen Reserven erhöhte Sorgfalt geboten. Durch eine Patienten adaptiertere individuelle Narkoseführung soll auf diese spezifischen Gegebenheiten Rücksicht genommen werden, damit das Komplikationsrisiko im pädiatrischen Bereich noch weiter gesenkt werden kann.<sup>2</sup>

Um dieses Ziel zu erreichen ist eine noch genauere Überwachung, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems, erforderlich.

Das Standardmonitoring während einer Narkose umfasst üblicherweise eine Messung des Blutdruckes, der Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz. In Zusammenschau dieser Parameter lässt sich in der Regel sehr gut die Kreislauffunktion und Sauerstoffversorgung des Organismus abschätzen.<sup>3</sup> Mittels Blutdruck kann aber nur indirekt auf eine ausreichende Organperfusion geschlossen werden.

Obwohl das Herz-Zeit-Volumen eng mit der Bereitstellung von Sauerstoff für die einzelnen Organe korreliert, wird dieses üblicherweise nicht gemessen, da Methoden zur Erfassung des Herzzeitvolumens invasiv und teuer sind. Im pädiatrischen Bereich kommt erschwerend hinzu, dass die Installation eines invasiven Monitorings aufgrund der kleineren anatomischen Verhältnisse eine besondere Herausforderung darstellt.

Als Goldstandards gelten die Messung des Herzzeitvolumens mittels pulmonalarteriellen Katheters, welche von Swan et. al<sup>4</sup> beschrieben wurde, sowie die transpulmonale Thermodilution.<sup>5,6</sup> Aufgrund der oben genannten Einschränkungen etablieren sich

zunehmend alternative Methoden, welche es ermöglichen diesen Parameter kostengünstig und nicht invasiv zu messen. Eines dieser Verfahren ist die Bioimpedanz Methode, auf die ich in dieser Arbeit näher eingehe.

## **2. Einführung in das Thema**

### **2.1. Das Herzzeitvolumen**

Das Herzzeitvolumen entspricht dem Blutvolumen welches pro Zeiteinheit vom Herzen gepumpt wird. Üblicherweise wird dieses in Litern pro Minute angegeben und somit auch als Herzminutenvolumen bezeichnet. Es berechnet sich aus dem Produkt von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF):

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

Es ist schwierig, genaue Richtwerte festzulegen, da das Herzzeitvolumen abhängig ist von Gewicht, Größe, Geschlecht sowie der momentanen Stoffwechsellaage. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wird es in Bezug zur Körperoberfläche gesetzt, wodurch die Einflussfaktoren Gewicht und Körpergröße berücksichtigt werden. Die dabei entstehende Größe wird Herzindex (CI) genannt. Der Herzindex berechnet sich aus dem Quotienten von HZV und Körperoberfläche (KÖ) und hat die Einheit l/min/m<sup>2</sup>.<sup>7</sup>

$$\text{CI} = \text{HZV} / \text{KÖ}$$

Dazu wurde die Körperoberfläche anhand der Formel nach Mosteller RD. als Quadratwurzel aus (Größe in cm\* Gewicht in kg/3600) berechnet.<sup>8</sup>

### **2.2. Zusammensetzung des Schlagvolumens**

Die Höhe des Schlagvolumens wird primär von zwei Größen determiniert. Einerseits den Lastbedingungen und andererseits der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Die Lastbedingungen, welche sich in Vorlast und Nachlast aufteilen, sind wiederum abhängig von der myokardialen Compliance.<sup>9</sup>

### 2.3. Die Vorlast

Die Vorlast wird, durch all jene Faktoren definiert, die zur passiven ventrikulären Wandspannung am Ende der Diastole beitragen.<sup>10</sup>

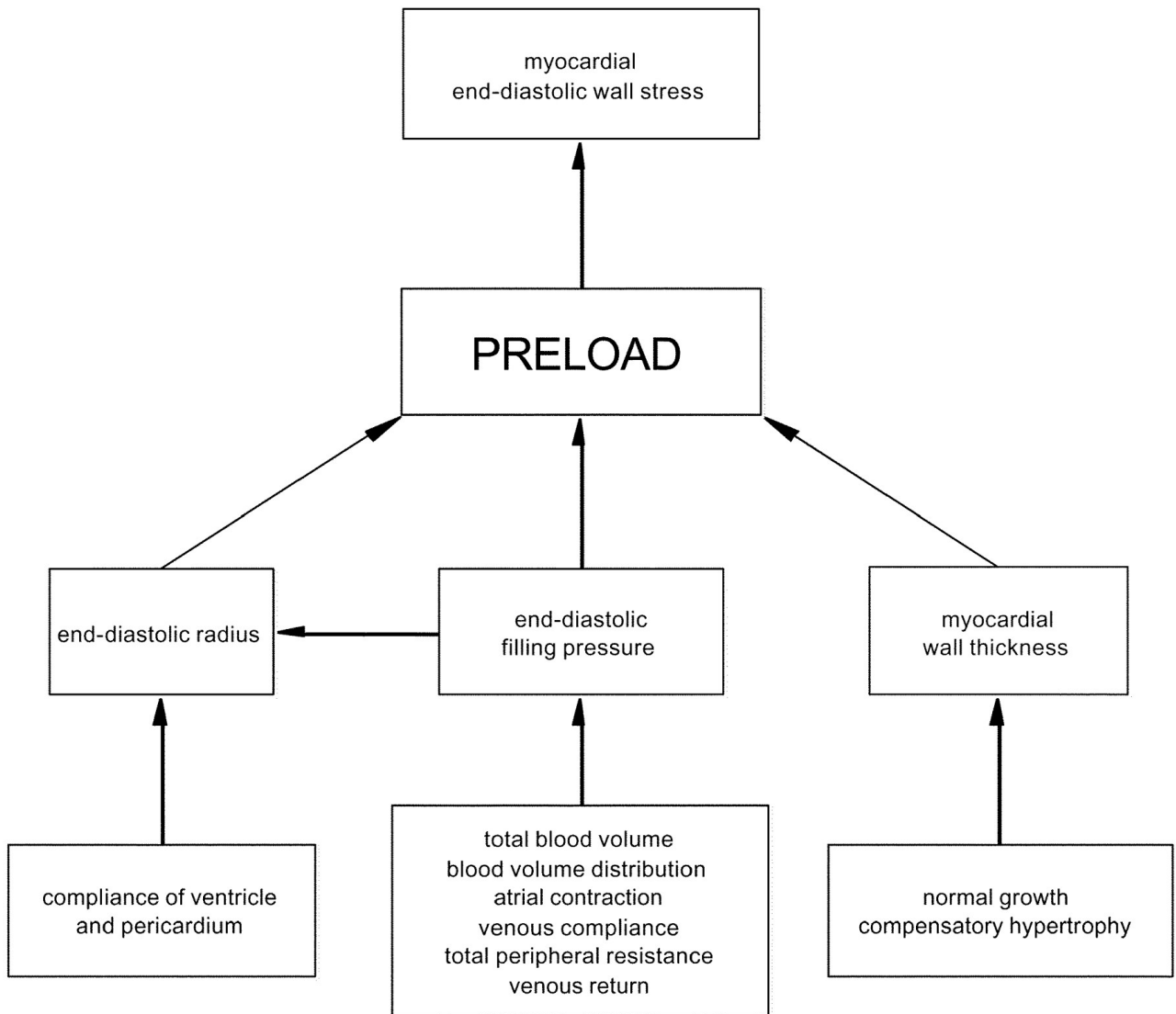


Abb. 1: Einflussfaktoren der Vorlast: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der verschiedenen Determinanten der Vorlast innerhalb des kardiovaskulären Systems<sup>10</sup>

Als klinische Parameter der Vorlast werden häufig die dynamischen Vorlastparameter Schlagvolumenvarianz und Pulsdruckvariation verwendet.<sup>11,12</sup>



Beide liefern Auskunft darüber, ob eine Erhöhung der Vorlast auch zu einer Erhöhung des Schlagvolumens führen würde.

In der vorliegenden Arbeit weisen diese Parameter eine eingeschränkte Aussagekraft auf, da SVV und PPV nur zuverlässig bei intubierten und kontrolliert beatmeten Patienten mit regelmäßigem Herzrhythmus erhoben werden können. Dies konnte aber nicht bei all unseren Patienten gewährleistet werden, da sich ein Teil der Beobachtungspunkte auf Zeitpunkte mit Spontanatmung erstreckt. Durch forcierte Expiration bzw. Kontraktion der Bauchmuskulatur wird eine artifizielle Erhöhung des Blutdrucks bedingt, was wiederum erhöhte Werte für PPV und SVV bewirkt.<sup>13,14</sup>

Des Weiteren wurde gezeigt, dass unter niedrigen Tidalvolumina die Zuverlässlichkeit der PPV sinkt.<sup>15,16</sup>

Voraussetzung zur Bestimmung der SVV ist die kontinuierliche Erfassung des Schlagvolumens in einem festgelegten Zeitraum. Im Anschluss wird die SVV durch folgenden mathematischen Zusammenhang errechnet:<sup>17</sup>

$$SVV = \frac{(SV_{max} - SV_{min})}{SV_{mean}}$$

$SV_{max}$  = Mittelwert der maximalen Schlagvolumina über definierten Zeitraum

$SV_{min}$  = Mittelwert der minimalen Schlagvolumina über definierten Zeitraum

$SV_{mean}$  = Mittleres Schlagvolumen über definierten Zeitraum

Die Pulsdruckvariation wurde erstmals von Weissler beschrieben und entspricht dem Zeitintervall zwischen Beginn der ventrikulären Depolarisation und ventrikulären Auswurf. Veränderungen der PPV korrelieren eng mit Änderungen der Vorlast, wobei nur eine minimale Beeinflussung durch Kontraktilität und Nachlast erfolgt.<sup>18</sup>

Die Berechnung der Pulsdruckvariation anhand eines einzigen Beatmungszyklus errechnet sich folgendermaßen:<sup>19</sup>

$$PPV = \frac{(PP_{\max} - PP_{\min})}{PP_{\text{mean}}}$$

$PP_{\max}$  = Maximale Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck während einem Beatmungszyklus

$PP_{\min}$  = Minimale Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck während einem Beatmungszyklus

$PP_{\text{mean}}$  = Mittlere maximale Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck während einem Beatmungszyklus

## 2.4. Die Nachlast

Die Nachlast wird durch all jene Faktoren definiert, welche in ihrer Gesamtheit die ventrikuläre Wandspannung während der Systole bedingen. Die Nachlast wird neben der myokardialen Wanddicke und dem ventrikulären systolischen Radius vor allem durch 2 Faktoren bestimmt: dem arteriellen Blutdruck sowie der Compliance der Arterien.<sup>10</sup>

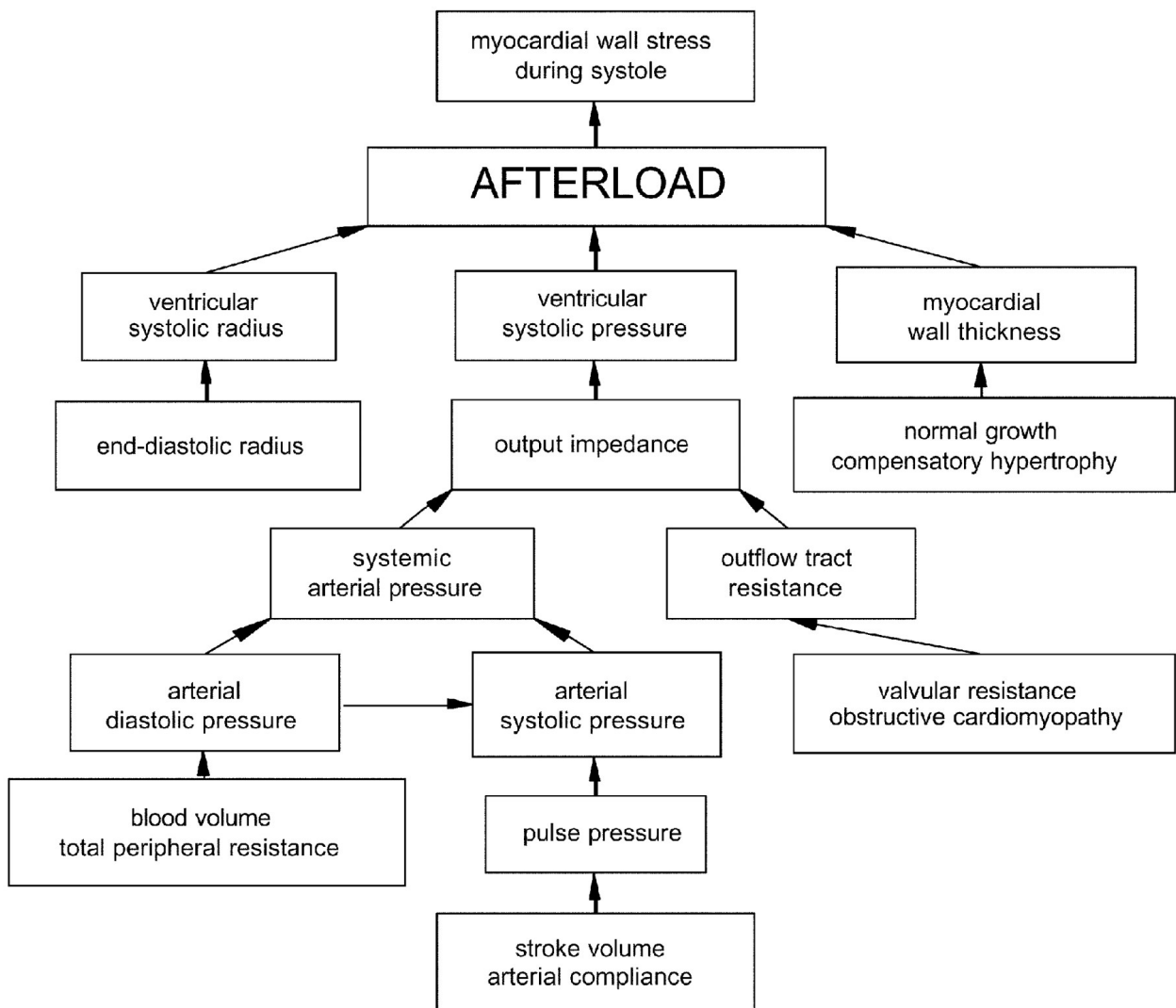


Abb. 2: Einflussfaktoren der Nachlast: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Determinanten der Nachlast innerhalb des kardiovaskulären Systems<sup>10</sup>

## **2.5. Die myokardiale Kontraktilität**

Die myokardiale Kontraktilität wird definiert als die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit während der Anspannungsphase der Ventrikel. Sie wird bestimmt von Geschwindigkeit, Kraft und dem Ausmaß der Faserverkürzung.

Klinisch lässt sich die kontraktile Funktion des Myokards mittels Herzkatheter oder Echokardiographie quantifizieren. Die exakteste Messmethode stellt die invasive intraventrikuläre Druckmessung mittels Herzkatheter dar. Aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens etablierte sich im klinischen Alltag die mittels Echokardiographie erhobene Ejektionsfraktion. Die Ejektionsfraktion beschreibt die Beziehung zwischen Schlagvolumen und enddiastolischen Volumen und korreliert eng mit der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit.

Im Vergleich zu anderen hämodynamischen Parametern ist die myokardiale Kontraktilität jedoch von untergeordneter Bedeutung für die Beurteilung der kardialen Funktion. Dies beruht einerseits auf der Abhängigkeit von der kardialen Vor- und Nachlast, wodurch sich eine valide Messung schwierig gestaltet sowie einer hohen inter- und intraindividuellen Schwankungsbreite aller Kontraktilitätsparameter. Die in der Literatur angegebenen Normwerte weichen teilweise deutlich voneinander ab, wodurch die Aussagekraft limitiert ist.<sup>20,21</sup>

## **2.6. Besonderheiten der Hämodynamik bei Kindern**

Das frühkindliche Myokard weist einige Besonderheiten in Funktion und Struktur im Vergleich zum adulten Herzen auf. Eine Steigerung des Herzzeitvolumens erfolgt primär über eine Erhöhung der Herzfrequenz. Ursächlich dafür ist ein deutlich niedriger Anteil kontraktile Fasern des kindlichen Herzens, wodurch die Compliance der Ventrikel vermindert ist und das Schlagvolumen limitiert ist. Aus diesem Grund können die Füllungsdrücke nur in geringem Maße gesteigert werden. Dies steht im Gegensatz zum adulten Myokard, welches dem Frank-Starling-Mechanismus nach durch eine erhöhte enddiastolische Füllung eine höhere Spannung für die folgende Systole aufbauen kann.<sup>18,22</sup>

Das Herzminutenvolumen eines Säuglings ist mit 200-250 ml/kg/min in etwa drei Mal so hoch wie das eines Erwachsenen. Trotz dieses Unterschiedes ist der Herzindex vergleichbar. Zurückzuführen ist dies auf die kleinere Körperoberfläche im Verhältnis zum Gewicht.<sup>23</sup>

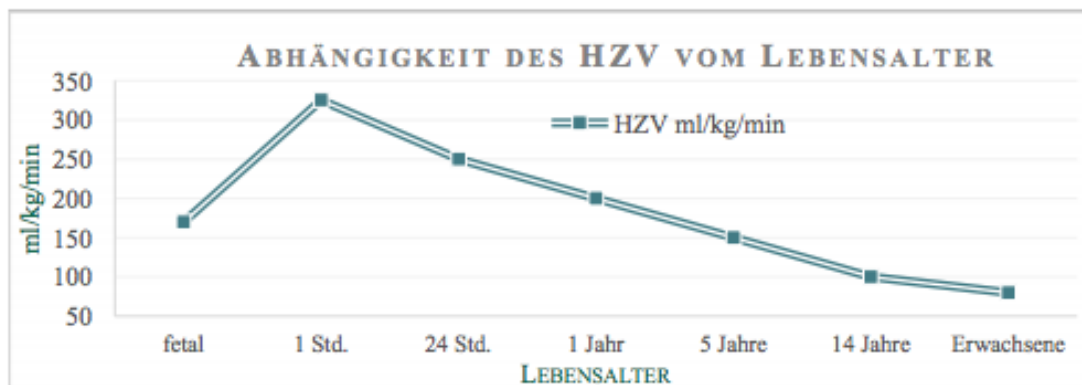


Abb. 3: Zusammenhang zwischen HZV und dem Lebensalter modifiziert nach Zust <sup>23,24</sup>

Auch die Blutdruckwerte sind stark altersabhängig und gleichen sich in der Pubertät denen von Erwachsenen an. Bei Neugeborenen werden Werte von 70/50mmHg als normal angesehen, während mit einem Alter von einem Jahr 95/65mmHg bereits als Normwerte gelten.

Alter	Herzfrequenz	Syst. BD	Diastol. BD	Cardiac Index
NG	133 ± 18	73 ± 8	50 ± 8	2,5 ± 0,6
6 M	120 ± 20	89 ± 29	60 ± 10	2,0 ± 0,5
1 J	120 ± 20	96 ± 30	66 ± 25	2,5 ± 0,6
2 J	105 ± 25	99 ± 25	64 ± 25	3,1 ± 0,7
5 J	90 ± 10	94 ± 14	55 ± 9	3,7 ± 0,9
12 J	70 ± 17	109 ± 16	58 ± 9	4,3 ± 1,1
Erw.	75 ± 5	122 ± 30	75 ± 20	3,7 ± 0,3

Tab. 1: Altersabhängigkeit der hämodynamischen Parameter modifiziert nach Zust <sup>23</sup>

### 3. Erfassung des Herzzeitvolumens

*»Blutfluss zur Versorgung der Organe mit einer ausreichenden Menge Blutes [ist] die Hauptaufgabe des Blutkreislaufes und die dafür notwendigen Drücke [sind] nur von untergeordneter Bedeutung, jedoch [sei] die Messung von Flüssen schwierig, während die von Drücken einfach ist.«*

Carl Ludwig, Mitbegründer des Physiologischen Institutes in Leipzig 1875.<sup>25</sup>

Diese Problematik in der Beurteilung der Hämodynamik besteht bis heute. Der Blutdruck wird standardmäßig bei nahezu jedem Patienten erfasst, während Blutflüsse aufgrund der aufwendigen und invasiven Methodik nur bei einigen wenigen Patienten gemessen werden. Das Herzzeitvolumen stellt einen zentralen Parameter zur Beurteilung der Kreislauffunktion dar. Es ist eine wesentliche Zielgröße bei der Behandlung und Überwachung hämodynamisch instabiler Patienten. Das Monitoring des HZV wird primär intra- und postoperativ sowie auf Intensivstationen eingesetzt. Der Großteil der etablierten HZV-Messverfahren ermöglicht eine kontinuierliche Bestimmung des Schlagvolumens. Nachteil dieser Methoden ist jedoch deren aufwendige Installation und Invasivität. Optimal wäre daher insbesondere für den routinemäßigen Einsatz ein Messverfahren, welches Kontinuität und Nichtinvasivität vereint.

Eine verlässliche und validierte Methode, die beide Kriterien erfüllt, stellt die Erfassung mittels Bioimpedanz (elektrische Kardiometrie) dar. Dieses Messverfahren kommt in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz und wird genauer beleuchtet.<sup>26-28</sup>

#### 3.1. Methoden zur Bestimmung HZV

##### 3.1.1. Diskontinuierliche Methoden und deren Limitationen

###### *Fick'sches Prinzip*

Das Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens nach Fick wurde im Jahre 1872 von Adolf Fick beschrieben und dient seither als Grundlage zur Bestimmung verschiedenster physiologischer Parameter. Revolutionär an seiner Methode war die Messung von

Konzentrationen, mithilfe derer auf Volumina rückgeschlossen werden kann. Aus dem Quotienten von Gesamtmenge der zugeführten Substanz und dem Konzentrationsunterschied zwischen zu und abführendem Gefäß lässt sich der Blutfluss errechnen. Darauf beruhend lässt sich das Herzminutenvolumen aus der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}O_2$  und der Differenz der arteriellen und zentralvenösen Sauerstoffkonzentration näherungsweise ermitteln.<sup>29</sup>

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens werden folgende Parameter benötigt:

- Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) in ml/t (wird spiroergometrisch ermittelt)
- Arterieller Sauerstoffgehalt ( $CaO_2$ ) in ml/L entnommen aus beliebiger Arterie, Bestimmung mittels Blutgasanalyse
- Zentralvenöser Sauerstoffgehalt ( $CvO_2$ ) in ml/L entnommen aus der Arteria pulmonalis, Bestimmung mittels Blutgasanalyse

Die in den Lungen aufgenommene Sauerstoffmenge lässt sich mit Hilfe der Lungendurchblutung pro Zeiteinheit (Q) als folgende Formel wiedergeben:

$$\dot{V}O_2 = Q \cdot (CaO_2 - CvO_2)$$

Das Blutvolumen welches durch die Lunge fließt, entspricht dem gleichen Volumen welches vom Herzen pro Zeiteinheit gefördert wird. Unter Vernachlässigung möglicher Shunts können dadurch Q und das HMV gleichgesetzt werden. Nun lässt sich die Formel nach HMV umformen und ergibt:

$$HMV = \dot{V}O_2 / (CaO_2 - CvO_2) \quad \frac{dy}{dx}$$

Nachteile dieser Methode sind vor allem die Invasivität, da hierfür eine arterielle Punktion, sowie ein Rechtsherzkatheter oder für eine näherungsweise Bestimmung zumindest einen zentralen Venenkatheter (ZVK) notwendig sind. Durch die Blutentnahmen sowie durch die minutenlange Analyse der Expirationsgase kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung, wodurch plötzliche Änderungen nicht erkannt werden können. Des Weiteren ist diese

Messmethode bei Lungenerkrankungen nur bedingt aussagekräftig und somit nicht valide einsetzbar.<sup>29</sup>

### ***Dilutionsmethoden***

Alle Indikatorverdünnungsmethoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens basieren auf einer schnellen Verabreichung einer quantitativ bekannten Menge einer Substanz und anschließender Messung der Verdünnungskonzentration. Dies erlaubt einen Rückschluss auf das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen. Hierbei haben sich zwei verschiedene Verfahren durchgesetzt, die Farbverdünnungsmethode und die Thermodilutionsmethode.<sup>30</sup>

### ***Farbverdünnungsmethode***

Bei dieser Messmethode wird intravenös ein Farbstoff (Indocyanin-Grün) rasch im Bolus in eine zentrale Vene injiziert. Anschließend wird distal aus einer peripheren Arterie der Konzentrationsverlauf fortlaufend photometrisch über die Zeit bestimmt.<sup>30</sup>

Aus der Menge des injizierten Substrats (Me) und der gemittelten Konzentration (C) lässt sich das Blutvolumen (V), in welchem sich der Indikator homogen verteilt hat, berechnen:

$$V = Me / C$$

In Kombination mit der Zeit zwischen Injektion und Ankunft an der Blutentnahmestelle, kann das Herzzeitvolumen berechnet werden. Problematisch bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Farbverdünnungsmethode ist jedoch die Rezirkulation von Indikatoranteilen. Bevor eine erneute Messung durchgeführt werden kann, muss gewartet werden, bis alle zirkulierenden Indikatoranteile eliminiert sind. Die Halbwertszeit von Lithium beträgt beispielsweise 24 Stunden. Um rechnerisch die Rezirkulation vernachlässigen zu können, wird angenommen, dass die Primärkurve exponentiell abfällt.<sup>31</sup>



### ***Thermodilutionsmethode***

Durch die Entwicklung des Swan-Ganz (Pulmonalis)-Katheters in den 1970er Jahren wurde die Farbverdünnungsmethode zunehmend durch die pulmonalarterielle Thermodilution ersetzt und als neues Standardverfahren etabliert.<sup>4</sup> Bis heute findet dieses Verfahren häufig Anwendung, um die Hämodynamik kritisch kranker Patienten zu überwachen.<sup>32,33</sup>

Im Unterschied zur Farbverdünnungsmethode ist hier die Temperatur die Indikatorgröße. Es wird eine definierte Menge kristalloider Lösung auf Kühlschranktemperatur abgekühlt und injiziert (= diskontinuierliche Kälte-dilutionsmethode) oder Wärmeboli, welche über eine im Katheter integrierte Heizspirale erzeugt werden, an das Blut abgegeben (kontinuierliche Wärmedilutionsmethode).<sup>34</sup>

Nach korrekter Positionierung können drei verschiedene intravaskuläre Drücke bestimmt werden. Diese sind der zentrale Venendruck gemessen im rechten Atrium, der pulmonalarterielle Druck in der Pulmonalarterie und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck nach Luftinsufflation eines Ballons, auch Wedge-Druck genannt.

Ebenso kann die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung gemessen werden, welche isoliert betrachtet den besten Indikator für die Sauerstoffausschöpfung des Organismus darstellt. Sie zeigt an, wie viel Sauerstoff nach Gewebepassage noch im venösen Blut vorhanden ist und unterscheidet sich von der zentral venösen Sättigung durch die Beimischung des Blutes aus dem Sinus coronarius.<sup>35</sup>

Die Kombination aus diesen Parametern erlaubt ein sehr genaues Monitoring, sowie Klassifizierung von verschiedenen Schockformen und die Überwachung instabiler kardiovaskulärer Risikopatienten.<sup>36</sup>

Nachteile dieser Messmethode sind vor allem durch die Invasivität bedingte Komplikationen.<sup>37</sup> Das Einbringen des zentralvenösen Katheters birgt das Risiko von Blutungen, Katheterinfektionen bei längerer Verweildauer, Ventrikelperforationen oder Luftembolien, sowie Verletzungen der pulmonalen Strombahn.<sup>38</sup>

Bei niedrigen Flussraten kann durch die Applikation des Bolus durch diesen die Messung verfälscht werden.<sup>39</sup> Des Weiteren kommt es bei hämodynamischer Instabilität und wechselnden Druckverhältnissen durch die Atmung zu Messungenauigkeiten. Um den Einfluss dieser Faktoren zu minimieren, erfolgt eine Mittelung von vier Messungen. Durch Modifizierungen konnte der Einfluss der atemabhängigen Druckänderungen deutlich vermindert werden.<sup>40</sup> Die wiederholte Verabreichung des Kältebolus kann eine vermehrte Volumenbelastung darstellen.<sup>41-43</sup>

### **3.1.2. Kontinuierliche Methoden und deren Limitationen**

#### ***Pulskonturanalyse***

Das bekannteste System zur Pulskonturanalyse stellt das PiCCO® -System („Puls Contour Continuous Cardiac Output“) dar.

Bei dieser Methode muss im ersten Schritt eine Eichung durch Thermodilution vorgenommen werden bevor eine kontinuierliche Echtzeitanalyse der arteriellen Druckkurve erfolgen kann. Anhand der arteriellen Druckkurve können unter anderem das Schlagvolumen, aber auch viele weitere Parameter, welche die Vorlast, Kontraktilität oder Nachlast repräsentieren, abgeleitet werden. Das Schlagvolumen berechnet sich aus dem systolischen Anteil der Druckkurve sowie einer näherungsweisen Schätzung der Compliance der Aorta. Diese richtet sich nach der Form der Druckkurve. Multipliziert mit der Herzfrequenz ergibt dies das Herzzeitvolumen. Vorteile dieses Verfahrens sind eine geringere Invasivität und die Möglichkeit der kontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens auf einer „beat-to-beat“ Basis.<sup>44,45</sup>

#### ***Doppler Echokardiographie***

Die Kombination von zweidimensionaler Bildgebung und Doppler Effekt erlauben zusammen mit der Herzfrequenz die Kalkulation des Herzzeitvolumens. Bestimmt werden hierbei mithilfe des Doppler Effekts die Blutstromgeschwindigkeit und der Durchmesser der Arteria pulmonalis oder der Aorta, meist auf Höhe der Klappenbasis.<sup>46</sup>

Berechnung des HZV:

$$\text{HZV} = \text{TVI} \times \text{CSA} \times \text{HF} \text{ (l/min)}$$

TVI (engl. time velocity integral) entspricht der Fläche unter der Dopplerkurve

CSA (engl. cross sectional area) entspricht der Fläche des Gefäßquerschnittes

HF entspricht der Herzfrequenz

Die Doppler Echokardiographie bietet gegenüber den anderen Verfahren den Vorteil einer nicht invasiven Messung des Herzzeitvolumens sowie einer gleichzeitigen Beurteilung der Morphologie des Herzens. Die Messung mittels Echokardiographie kann sowohl transthorakal als auch transösophageal erfolgen. In verschiedenen Studien konnte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Echokardiographie und der Thermodilutionsmethode nachgewiesen werden.<sup>47-49</sup>

Trotz der adäquaten Messergebnisse weist dieses Verfahren einige Limitationen auf, welche den breiten klinischen Einsatz einschränken. Voraussetzung zur Generierung verlässlicher Daten sind Erfahrung im Umgang und Handhabung der anspruchsvollen Technik. So ist beispielsweise eine messtechnische Voraussetzung ein korrekter Einfallswinkel des Ultraschallsignals zum untersuchten Gefäßquerschnitt. Des Weiteren ist diese Methode zeitaufwendig und diskontinuierlich.

Ein weiteres Verfahren zur nicht-invasiven kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens stellt die Impedanz-Kardiographie dar. Besonders hervorzuheben ist die fehlende Invasivität. Es muss nicht anhand strenger Indikationsstellung abgewogen werden, ob die Methode eingesetzt werden kann oder ob das Risiko möglicher Komplikationen überwiegt. Daraus ergeben sich praktisch keine Kontraindikationen für den Einsatz dieser Messmethode, wodurch nahezu alle Patienten davon profitieren können. Auch ermöglicht die Impedanz-Kardiographie, dass neben dem MAP erstmalig routinemäßig auch die Blutflüsse gemessen werden können. Zudem können mit dieser Methode weitere Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings, welche wichtige Aussagen über die Nachlast, Vorlast oder die Kontraktilität des Herzens liefern.

Dadurch könnten künftig Störungen der Makrohämodynamik auch in der Routine der Narkoseinduktion ursachengerecht behandelt werden. Dieses Verfahren wird im Methodenteil der vorliegenden Arbeit eingehend beleuchtet und diskutiert.

## **4. Zielsetzung der Studie**

Folgende Arbeitshypothesen und Fragestellungen werden erörtert:

1. Bewirkt die Narkoseinduktion eine Veränderung des kindlichen Herzindex?
2. Was sind Ursachen für eine etwaige Änderung? Wie ändern sich die Einflussgrößen des Herzindex?
3. Gibt es Unterschiede in der Hämodynamik zwischen den verwendeten Narkotika? Wie verläuft der Herzindex innerhalb der verschiedenen Gruppen? (Sevofluran vs. Propofol vs. Kombination)
4. Ist die Verwendung des ICON-Monitors eine geeignete Erweiterung des Standardmonitorings, um hämodynamische Trends zu erkennen?

## **5. Studienpopulation**

### ***Patientenkollektiv***

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU wurden im Zeitraum vom 12. April 2015 bis zum 10. Oktober 2015 insgesamt 149 Patienten in diese prospektive unizentrische Studie eingeschlossen. Bei allen teilnehmenden Kindern wurden für den jeweiligen Eingriff eine Allgemeinanästhesie nötig. Alle Kinder hatten einen Sinusrhythmus ohne höhergradige Herzklappendysfunktionen. Ausschlusskriterien waren angeborene Herzfehler, Rhythmusstörungen und die fehlende Möglichkeit, die Elektroden zu platzieren. Die Art der Prämedikation und Narkoseeinleitung (intravenös vs. inhalativ) war von der elterlichen Präferenz und der medizinischen Indikation abhängig.

Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine Aufklärung durch einen der behandelnden Ärzte der Klinik für Anästhesiologie sowie eine unterschriebene Einverständniserklärung. Es wurden alle Studienteilnehmer meist am Tag vor der Operation durch einen diensthabenden Anästhesisten visitiert. Dabei wurden alle Patienten untersucht und über Ablauf und mögliche Komplikationen aufgeklärt.

Während der Durchführung der Narkoseeinleitung und der Messungen traten keine Komplikationen auf.

## **6. Material und Methoden**

### **6.1. Narkosetechnik**

Von 149 Patienten erhielten 136 eine medikamentöse Prämedikation zur Anxiolyse und Sedierung. In Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht lag die oral verabreichte Dosis zwischen 0,5 und 1 mg/kg KG Midazolam. Die mediane Dosis betrug 9,0 mg (IQR: 7 – 10 mg). 11 Kinder erhielten keine Prämedikation, für 2 Patienten war diese Information nicht

verfügbar. Während des Messzeitraums wurden keine Vasopressoren oder Inotropika verabreicht.

Nach Ankunft im Anästhesieeinleitungsraum wurden die Kinder an ein Basismonitoring, bestehend aus 5-Kanal-Elektrokardiogramm, Blutdruckmanschette an Oberarm oder Unterschenkel und pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins an Finger oder Zehen, angeschlossen. Des Weiteren wurde ein venöser Zugang gelegt, sofern dieser nicht bereits vorhanden war. Im Anschluss an die erfolgreiche Etablierung des Monitorings wurde mit der Präoxygenierung begonnen. Die Narkoseinduktion erfolgte durch die Applikation eines potenten Opioids wie Alfentanil oder Fentanyl sowie Propofol oder Sevofluran als Hypnotika. Zur Muskelrelaxierung für Intubationsnarkosen wurde Cis-Atracurium verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte eine balancierte oder eine rein intravenöse Anästhesie bei erhöhtem PONV-Risiko. Die Patienten wurden während der gesamten Operation druckkontrolliert mit einem inspiratorischen Spitzendruck von  $< 15\text{cmH}_2\text{O}$  beatmet. Über Regulierung der Atemfrequenz und der Tidalvolumina wurde der endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Anteil zwischen 35-40 mmHg eingestellt.

## 6.2. Messungen

Das nicht invasive erweiterte hämodynamische Monitoring wurde mithilfe des ICON<sup>®</sup> Monitors (Osypka Medical, Berlin, Deutschland und San Diego Californien, USA) durchgeführt, welcher auf dem Prinzip der Bioimpedanzmessung basiert. Nach Erfassen der Patientendaten wurde die erste Messung vor Beginn der Narkoseeinleitung durchgeführt. Der dabei erhobene Wert ( $=t_0$ ) diente als Referenzwert für die nach Narkoseeinleitung erhobenen Werte. Die nächste Datenaufzeichnung erfolgte nach Beginn der Narkose, 45 sec nach i.v. Verabreichung von Propofol (2,0-3,5mg/kg Körpergewicht) bzw. Erreichen eines expiratorischen Sevofluranwertes von 3,5%. Von diesem Zeitpunkt an wurden im Abstand von 2 Minuten Werte erhoben bis 14 Minuten nach Narkosebeginn ( $=t_1$ - $t_7$ ). Eine abschließende Messung erfolgte in extubiertem Zustand im Aufwachraum ( $=t_8$ ). Insgesamt gab es damit pro Patient 9 Beobachtungszeitpunkte. Im Folgenden findet sich eine bildliche Darstellung zur Veranschaulichung der Messzeitpunkte.

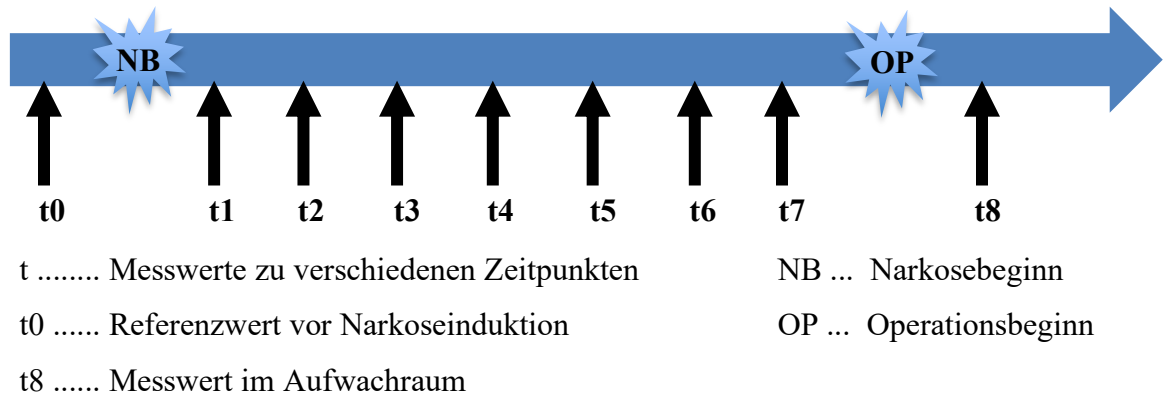


Abb. 4: Darstellung der Messzeitpunkte zu den verschiedenen Zeitpunkten

Bei den Messungen wurden folgende Parameter bestimmt: mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure = MAP), Herzzeitvolumen (HZV), Herzindex (engl. cardiac index = CI), Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HF), Schlagvolumenvarianz (SVV) und die myokardiale Kontraktilität (ICON). Des Weiteren wurden die Art der Narkose (inhalativ vs. intravenös), Medikamentengabe, Nüchternzeit, ASA-Klassifikation, Komorbiditäten und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

### 6.3. Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Impedanzkardiographie

Impedanzkardiographie ist eine nicht-invasive Methode zur Messung der hämodynamischen Parameter des Herzens, basierend auf elektrischen Widerstandsschwankungen über der Thoraxwand während des Herzzyklus. Aufgrund der Nichtinvasivität, der einfachen Handhabung und der Kosteneffizienz ist diese Methode seit längerem Gegenstand intensiver Forschung. Durch das große wissenschaftliche Interesse konnte die Impedanzkardiographie innerhalb der letzten Jahrzehnte signifikant verbessert werden.<sup>50,51</sup>

Erste Versuche der HZV-Bestimmung mittels thorakaler elektrischer Bioimpedanz erfolgten in den 1950iger Jahren von Jan Nyboer und S. Bagno. In ihrem Modell verfolgten sie den Ansatz der Impedanzplethysmographie und entwickelten den ersten tetrapolaren Impedanzkardiographen. Mit diesem ließen sich näherungsweise arteriovenöse Volumenveränderungen in den Extremitäten bestimmen.<sup>52,53</sup>

Intensiviert wurde die Forschung an der Impedanzkardiographie in den 1960iger Jahren im Rahmen der Apollo Weltraumflüge. Dabei entwickelten Kubicek und Kollegen einen neuen Algorithmus zur Abschätzung des Schlagvolumens und prägten den Begriff der Bioimpedanz-Messung.<sup>54,55</sup>

Kubiceks Neuerungen stützten sich auf die These, dass der Thorax einen mit Flüssigkeit gefüllten Zylinder darstellt und die Änderung der thorakalen Flüssigkeitsmenge dem Schlagvolumen entspricht. Der zylindrische Thorax setzt sich zusammen aus dem Produkt von Querschnittsfläche (A) und Länge (L), welcher einem konstant angelegten Stromkreislauf einen spezifischen, wechselnden Widerstand bietet. Dieser Widerstand setzt sich zusammen aus den verschiedenen Geweben wie Haut, Fett, Muskel, Knochen und Luft, die alle einen hohen Widerstand aufweisen. Dem gegenüber weist das im Thorax zirkulierende Blutvolumen einen deutlich niedrigeren Widerstand auf und stellt mit 15% nur einen kleinen Anteil des gesamten Thoraxvolumens dar. Entsprechend des Ohm'schen Gesetzes nimmt Strom in einem abgeschlossenen Netzwerk immer den Weg des geringsten Widerstandes, was in diesem Modell den blutgefüllten thorakalen Strukturen, wie Aorta und Vena cava, entspricht. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Änderung des Blutvolumens mit einer Veränderung der thorakalen Bioimpedanz korreliert.<sup>54,56</sup>

Weitere Modifizierungen der Methode erfolgten im Jahre 1982 von Sramek. Um die Verteilung der elektrischen Felder besser nähern zu können, wurde die zylindrische Thoraxform in einen Kegel geändert. Dieser entspricht einem Drittel des physikalischen Volumens, weshalb der Algorithmus an diese Gegebenheit angepasst und modifiziert werden musste.<sup>57</sup> Des Weiteren legte Sramek die durchschnittliche Länge des Thorax auf 17% der Körpergröße fest.<sup>58</sup>



Seine Gleichung lautet somit:

$$SV = \frac{((0.17H)^3)}{4.2} \cdot VET \cdot \frac{(\delta Z/\delta t)_{\max}}{Z_0}$$

$(0.17H)^3/4.2 = VEPT$  (Volume of electrically participating thoracic tissue)

VET = ventrikuläre Ejektionszeit

$(\delta Z/\delta t)_{\max}$  = maximalen Änderung der Impedanz

$Z_0$  = basale thorakale Impedanz

Diese Gleichung wurde 1986 von Bernstein um einen Kalibrierungsfaktor ( $\delta$ ) erweitert, welcher Geschlecht und Fettgehalt (Abweichung von Idealgewicht) der Untersuchungsperson berücksichtigt <sup>59</sup>:

$$SV = \delta \cdot (VEPT) \cdot VET \cdot \frac{(\delta Z/\delta t)_{\max}}{Z_0}$$

Die basale thorakale Impedanz ( $Z_0$ ) kann intraindividuell stark variieren. Sie ist abhängig von Thoraxbeschaffenheit, Morphologie der Gefäße sowie Gas- und Flüssigkeitsgehalt.

Es wird vorausgesetzt, dass alle Faktoren, welche Einfluss auf die Impedanz ausüben, stabil sind und sich während der Messung nicht ändern. Nur bei größeren intrathorakalen Flüssigkeitsveränderungen, wie Lungenödem, Emphysem oder Dialyse, verhält sich  $Z_0$  nicht stabil und wird beeinflusst.

Die Veränderung der TEB über die Zeit entspricht  $(\delta Z/\delta t)$  primär einer Änderung des aortalen Blutvolumens. Die maximale Änderung der thorakalen Impedanz ist somit bedingt durch den maximalen aortalen Blutfluss. Die linksventrikuläre Ejektionszeit wird über das abgeleitete Elektrokardiogramm aus der Dauer des QRS-Komplexes erfasst.

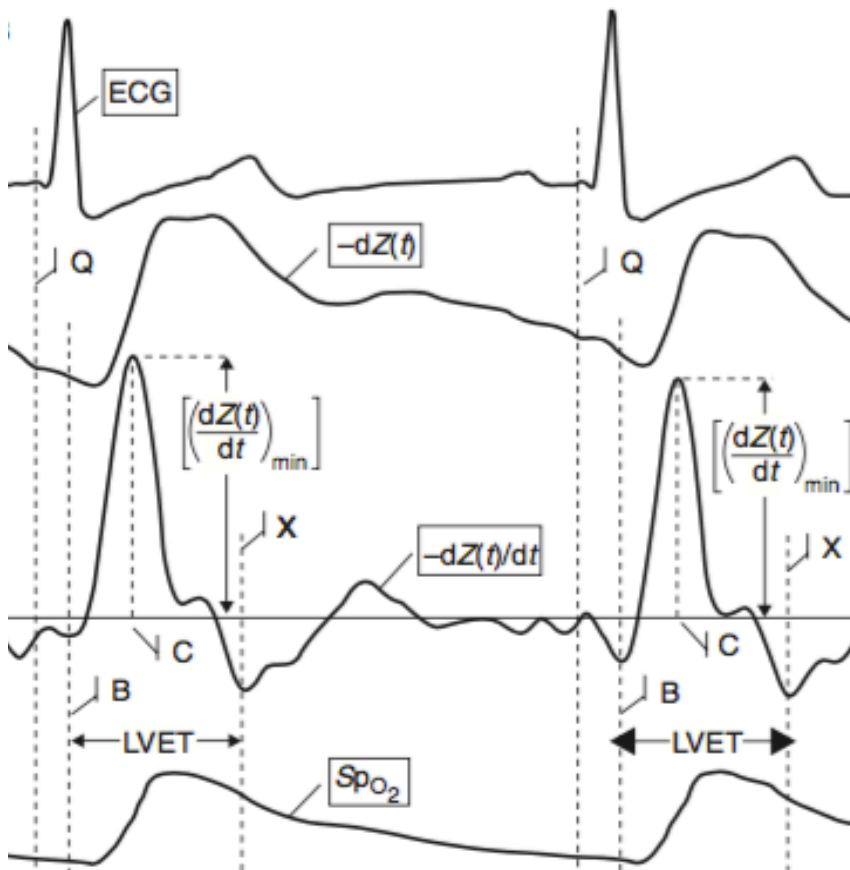


Abb. 5: Beispiel eines aufgenommenen EKGs (ECG) mit zugehöriger Impedanzkurve  $[dZ(t)/dt]_{\min}$ , der ersten Ableitung der Impedanz  $[dZ(t)/dt]$  und der Pulsoxymetrie ( $SpO_2$ )<sup>27</sup>

Durch die Kombination von EKG und Veränderungen der Impedanz können definierte Zeitpunkte des Herzzyklus bestimmt werden. Diese sind der Beginn der elektrischen Systole (Punkt Q), die Öffnung der Aortenklappe (Punkt B), die maximale Amplitude der thorakalen elektrischen Bioimpedanz (Punkt C) und der Schluss der Aortenklappe (Punkt X).<sup>27</sup>

Left Ventricular Ejection Time (LVET) bezeichnet die Zeitdifferenz zwischen den Punkten X und B und spiegelt die Zeit zwischen Öffnung und Schluss der Aortenklappe wider. Nach Standardisierung des LVETs fließt es als „corrected flow time“ (FT) in die Berechnung des Schlagvolumens (SV) ein.

Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen LVET und SV, je länger LVET desto größer wird das SV.

Mean blood flow velocity ( $v_{FT}$ ) bezeichnet die mittlere Blutgeschwindigkeit während der linksventrikulären Auswurfzeit (FT). Ermittelt wird  $v_{FT}$  aus der Änderungsrate zum Zeitpunkt C. Es gilt je größer  $v_{FT}$  desto größer SV.

Volume of Electrically Participating Tissue (VEPT) ist die elektrische Leitfähigkeit des Thorax und überwiegend vom intrathorakalem Blutvolumen abhängig. Die Menge des intrathorakalen Blutvolumens hat eine enge Korrelation mit dem Body Mass Index (BMI) und kann näherungsweise über diesen bestimmt werden. Aus diesem Grund werden Körpergewicht und Größe zusammen mit Alter und Geschlecht vor Messbeginn erhoben.

Es gilt je größer VEPT desto größer SV.

Der BMI wird weiter zur Korrektur der individuellen Thoraxform herangezogen. Bei großen, schlanken Patienten entspricht die Thoraxform näherungsweise einem Zylinder während bei kleineren, adipösen Personen von einem Kegel ausgegangen wird.

Die Berechnung des Schlagvolumens durch das ICON Messgerät erfolgt mittels des mathematischen Zusammenhanges:

$$\begin{aligned}SV &= VEPT \cdot v_{FT} \cdot FT \\CO &= SV \cdot HR / 1000 \text{ (l/min)}\end{aligned}$$

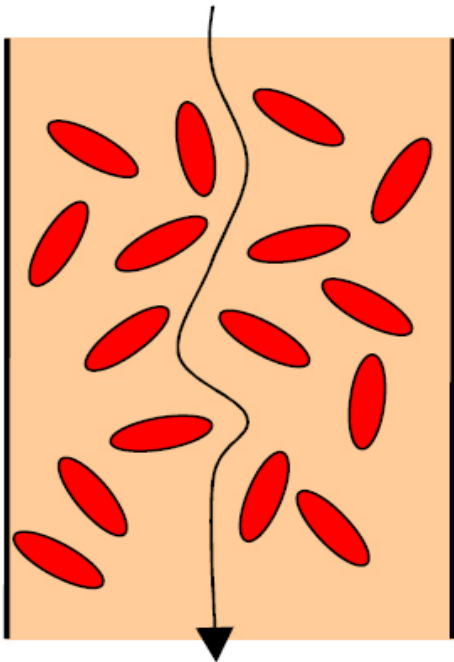
Die mittlere Blutgeschwindigkeit  $v_{FT}$  errechnet sich aus der maximalen Änderung der thorakalen Bioimpedanz während der Systole, der Basisimpedanz (diese entspricht einem Durchschnittswert, gemittelt über 10 Herzschläge) und dem Exponenten n, welcher kleiner eins ist.<sup>28</sup>

$$v_{FT} = \left[ \frac{\left( \frac{dZ(t)}{dt} \right)_{\min}}{Z_0} \right]^n$$

Ein weiteres Phänomen, welches einen signifikanten Einfluss auf die Impedanz hat, ist die Ausrichtung der Erythrozyten. Während der Diastole nehmen die Erythrozyten in der Aorta eine willkürliche Orientation an, wodurch dem elektrischen Strom ein erhöhter Widerstand entgegengesetzt wird. Daraus folgt eine Herabsetzung der Leitfähigkeit. In der Systole ordnen sich die Erythrozyten parallel zu Blutströmung und elektrischen Stromrichtung an. Dies bewirkt im Gegensatz eine Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit. Dieser physikalische Zusammenhang wurde im Jahr 1979 von Sakamoto im Hundemodell beschrieben. Er konnte zeigen, dass die Orientierung der Erythrozyten einen beinahe ebenso großen Einfluss auf Pulscurve und Impedanz hat, wie die Veränderung des Gefäßdurchmessers.<sup>60</sup>

Auf der folgenden Seite findet sich eine grafische Darstellung der Erythrozytenausrichtung vor der Öffnung und nach der Öffnung der Aortenklappe.

Aorta **vor** Öffnung der Aortenklappe  
in der späten Diastole: fehlendes  
Flussprofil mit willkürlicher  
Ausrichtung der Erythrozyten



Aorta **nach** Öffnung der  
Aortenklappe in der Systole: durch  
pulsatile Beschleunigung geordnete  
Ausrichtung der Erythrozyten

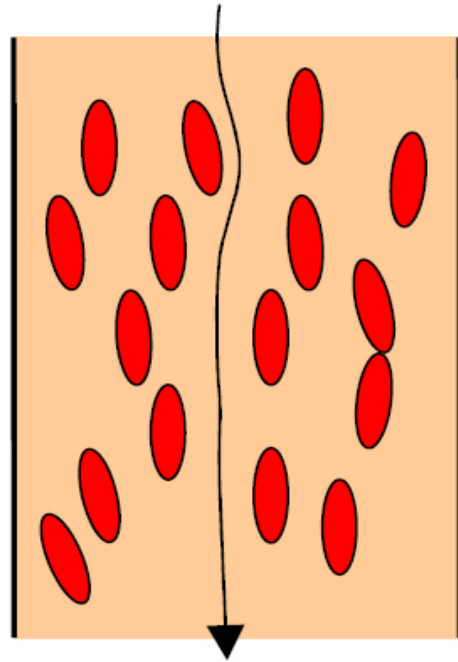


Abb. 6: Flussprofil der Erythrozyten in Systole und Diastole <sup>61</sup>

Schematische Darstellung der hämodynamischen Parameter und deren Bedeutung in Bezug auf  $\Delta Z$ .<sup>62</sup>

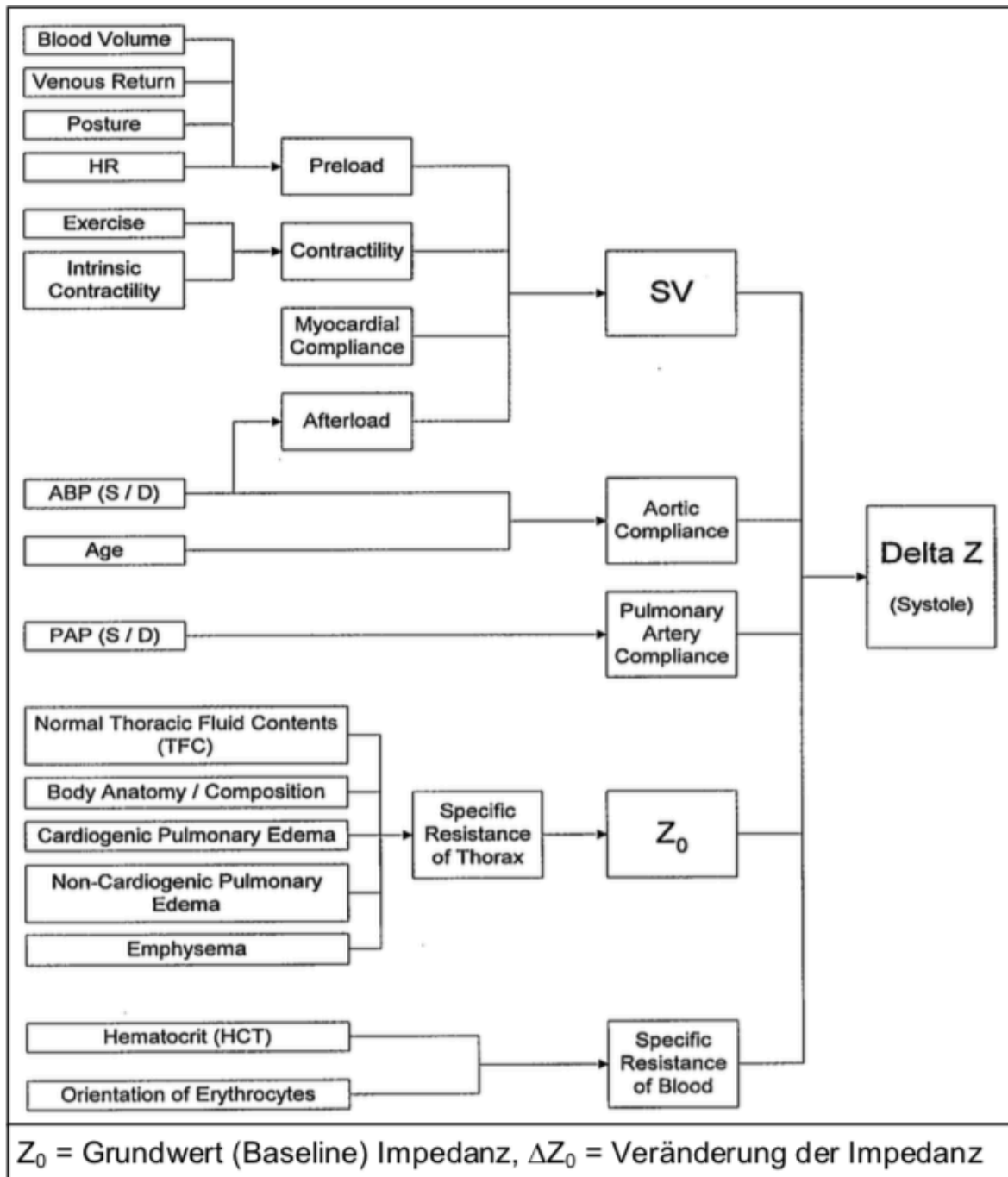


Abb. 7: Einflussgrößen der thorakalen Bioimpedanz ( $\Delta Z$ ) nach Osypka et al.<sup>62</sup>

#### 6.4. Versuchsaufbau ICON®

Das ICON® Messgerät registriert die Impedanz-Schwankungen über 4 EKG-Elektroden, welche auf der Körperoberfläche angebracht werden. Bei Neugeborenen und Kleinkindern werden die Elektroden (Spes medica S. r. l. mit Durchmesser 24mm) auf der Stirn, linkem Hals, linkem Thorax auf Höhe des Sternums und dem linken Oberschenkel angelegt. Bei älteren Kindern und Jugendlichen werden jeweils 2 Elektroden am linken Hals und linksseitig am Thorax positioniert. Die obere zervikale Elektrode wurde unterhalb des Mastoids auf der Vorderseite des Musculus sternocleidomastoideus angebracht und die untere am Halsansatz oberhalb der medialen Klavikula. Die obere thorakale Elektrode befand sich auf Höhe des Xiphoids in vorderer Axillarlinie, während die Untere 10 cm kaudal davon platziert wurde. Abbildung 7 und 8 zeigen die Positionierung der Elektroden.<sup>61</sup>

Über die beiden äußeren Elektroden (=stimulierende Elektroden) sendet das ICON® Messgerät einen hochfrequenten (50kHz) Wechselstrom mit niedriger, gleichbleibender Stromstärke (2mA) aus. Die beiden inneren Elektroden fungieren dabei als Messelektroden und registrieren die entstehenden Potentialschwankungen und das EKG.<sup>27</sup>

Vor Messbeginn wurden unter dem Menüpunkt „Konfiguration“ folgende Einstellungen vorgenommen: Elektrodenanordnung linksseitig (electrode arrangement „left“), Parameter-Update-Rate „20s“, Anzahl der Herzzyklen zur Mittelung der Messparameter „30“ sowie Anzahl der Herzzyklen zur Berechnung von SVV und VIC „30“.<sup>61</sup>

Nach Inbetriebnahme des ICON-Monitors wurden für jeden Patienten das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße in cm sowie das Körpergewicht in kg eingestellt. Körpergewicht und Körpergröße wurden im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikationsvisite erfasst. Die eingegebenen Daten mussten vor Beginn bestätigt werden.

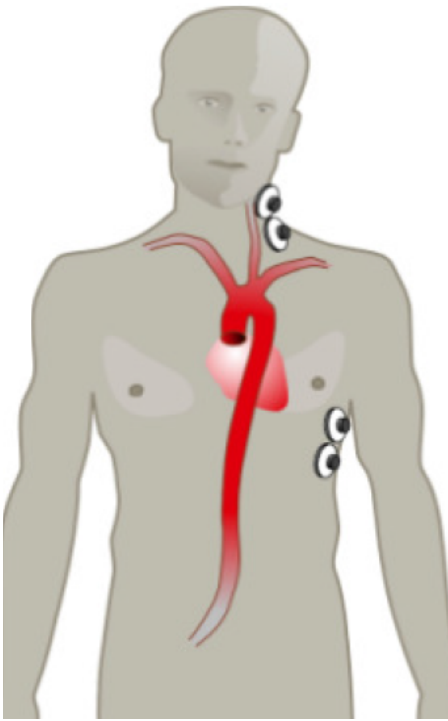


Abb. 8: Position der Elektroden am linken Hals und linken Thorax bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten <sup>61</sup>



Abb. 9: Position der Elektroden bei Neugeborenen und Kleinkindern <sup>61</sup>

Das ICON® Messgerät selbst hat eine Größe von 20 x 10 x 2,54 cm und wiegt 1,36 kg. Dadurch ist es sehr einfach in der Handhabung und gut in das klinische Standardmonitoring zu integrieren. Das Anbringen der Elektroden sowie die Durchführung und Dokumentation der Messungen wurden vom Promovierenden durchgeführt. Alle Ärzte wurden angewiesen, die während der Narkose gewonnen hämodynamischen Messwerte nicht in ihren therapeutischen Entscheidungen zu berücksichtigen, sondern diese nur basierend auf dem Standardmonitoring zu treffen. Es wurde zu jedem Zeitpunkt sichergestellt, dass Messwerte keinen Einfluss auf Narkoseform und Therapieentscheidungen hatten.

## **6.5. Statistik**

Die Analyse und statistische Auswertung der Daten erfolgte auf einem Apple MacBook Pro (Betriebssystem OS X, Version 10.11). Das schriftlich festgehaltene Messprotokoll wurde im Anschluss an jede Messung manuell in eine Exceltabelle übertragen und gespeichert. Dieser Vorgang erfolgte bis die Daten aller 149 Patienten erhoben und in einer Gesamtdatei zusammengeführt waren. Im Anschluss wurden der gesamte Datensatz zur statistischen Analyse in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (Version 24.0.0.0 ) eingelesen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der beratenden Unterstützung des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Erfasst wurden folgende Parameter: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation, Nüchternzeit, Prämedikation, maximale endexpiratorische Sevoflurankonzentration, verabreichte Dosis an Propofol, Herzfrequenz (HR, Heart rate), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, Mean arterial pressure), Schlagvolumen (SV, Stroke volume), Herzindex (CI, Cardiac index), Schlagvolumenvarianz (SVV, Stroke volume variation), Pulsdruckvariation (PPV, Pulse pressure variation), myokardialer Kontraktilitätsindex (ICON®).

Für jeden Patienten wurden an insgesamt 9 festgelegten Messzeitpunkten Werte für HR, MAP, SV, CI, SVV, PPV und ICON® erhoben. In die statistische Auswertung wurden jedoch nur die Beobachtungszeitpunkte T0 bis T7 aufgenommen. Diese sind im Gegensatz



zu Zeitpunkt T8, welcher im Aufwachraum erhoben wurde, äquidistant. Aus diesem Grunde wurde der Messwert T8 in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Durch den Wegfall dieses Messzeitpunktes konnte kein Vergleich zwischen den hämodynamischen Parameter vor Narkosebeginn und nach Narkosebeendigung erfolgen.

Zunächst erfolgte eine Einteilung der Patientenkohorte anhand der verabreichten Narkotika in 3 Gruppen. Im nächsten Schritt wurden für jede Gruppe die Mittelwerte für Alter und Gewicht bestimmt um einen Überblick über die Verteilung der Probanden zu erhalten. Neben dem arithmetischen Mittel wurde stets der Median berechnet um die zentrale Tendenz der Daten abschätzen zu können. Kontinuierliche Variablen wurden als Median und Interquartilabstand (interquartile range, IQR) dargestellt.

Aufgrund des unterschiedlichen Körpergewichts und Alters innerhalb der Narkosegruppen wurde zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit im Folgenden anstatt des Schlagvolumens, das auf die Körperoberfläche des Patienten normierte Schlagvolumen, der Schlagvolumen-Index, (SI) benutzt. Da dieses nicht explizit erhoben wurde, wurde diese Größe manuell ausgerechnet. Dazu wurde die Körperoberfläche anhand der Formel nach Mosteller als Quadratwurzel aus (Größe (cm) x Gewicht (kg)/3600) berechnet.<sup>8</sup> Der Schlagvolumenindex wurde als Körperoberfläche/Schlagvolumen in den Datensatz eingefügt.

Um einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Narkosegruppen zu zeigen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Obwohl das ANOVA-Verfahren relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ist, setzt es dennoch die Annahme voraus, dass eine Normalverteilung der einzelnen Variablen vorliegt. Um diese Voraussetzung zu überprüfen, wurden Histogramme der einzelnen Variablen erstellt. Dies sowie annähernd symmetrischen Boxplots lassen die Annahme zu, dass eine Normalverteilung vorliegt. Da anhand von ANOVA nicht unterschieden werden kann zwischen welchen Gruppen ein Unterschied besteht, wurden im nächsten Schritt paarweise t-Tests durchgeführt, welche auf multiples Testen adjustiert wurden. Es wurde paarweise zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zu Zeitpunkten T0 bis T7 getestet. Die in den Tabellen angegebenen p-Werte wurden durch Bonferroni-Korrektur adjustiert.

Ist die ANOVA-Testung signifikant, der paarweise Test jedoch nicht, ist dies damit begründet, dass ein Unterschied zwischen den Narkosegruppen besteht, die Testpower aber nicht ausreicht, um aufzudecken zwischen welchen Gruppen die Unterschiede existieren.

Darauffolgend wurde der zeitliche Verlauf der einzelnen Variablen untersucht. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die jeweilige Variable über den zeitlichen Verlauf konstant bleibt. Ein signifikantes Ergebnis beschreibt eine Veränderung der Variablen im zeitlichen Verlauf. Zur weiteren Berechnung wurden die Zeitpunkte T0 bis T7 als kontinuierliche Variable angenommen.

Es wurde hierfür ein linear gemischtes Modell benutzt, da dieses die Annahme erlaubt, dass die Variablen pro Patient unterschiedlich sein dürfen (auch als „random effect“ bezeichnet). Das gemischte Modell beinhaltet die festen („normalen“) Effekte sowie die zufälligen („random“) Effekte. Die abhängigen Variablen stellen CI, HF, RRmap, SI, ICON und SVV dar. Die unabhängige Variable ist die Zeit. Diese Berechnung erfolgte für alle Narkosegruppen getrennt.

Im Anschluss wurde ein adjustiertes Modell berechnet, welches ebenfalls ein linear gemischtes Modell darstellt. In diesem wurde der zeitliche Verlauf von CI unabhängig von Narkosegruppe, Alter, Größe und Gewicht untersucht. Ebenfalls wurde die zeitliche Entwicklung der Variablen berücksichtigt. Auch wurde ein zufälliger Effekt auf Patientenebene vorausgesetzt. Wurde in einem Kollektiv mehrfach getestet, wurde ein postHoc Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Analysen auf  $\alpha = 5\%$  ( $p=0,05$ ) festgelegt und auch bei Mehrfachtestungen angewandt.

#### **6.5.1. Statistik zu den Grafiken**

Die in dieser Arbeit abgebildeten Graphiken zeigen stets relative Werte, während die Berechnungen und Modelle auf absoluten Werten basieren. Zu Gunsten einer besseren Vergleichbarkeit wurden die Messwerte relativ zur Baseline (vor Narkoseeinleitung = Zeitpunkt T0) normiert. T0 ist in den folgenden Graphiken nicht mehr eingezeichnet. Der Wert F gibt die Test-Statistik an und der Wert p stellt den dazugehörigen p-Wert dar. Signifikante Werte sind fett dargestellt.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Statistische Auswertung

Die Patientenkohorte setzte sich aus insgesamt 149 Patienten zusammen, wobei für jedes Individuum Daten erhoben wurden. In der Probandengruppe waren 84 (56,4%) Personen männlichen Geschlechtes und 65 (43,6%) weiblichen Geschlechtes. Die mediane Körpergröße betrug 120 cm (IQR: 94 – 148 cm) und das mediane Gewicht 21,5 kg (IQR: 14,0 – 37,0 kg). Das mediane Alter der Patienten war 6,0 Jahre (IQR: 2,8 – 10,8 Jahre), wobei der jüngste Patient 1 Monat und der älteste 18 Jahre alt waren.

Es erfolgte eine weitere Einteilung in 3 verschiedene Altersgruppen aufgrund der Annahme, dass unterschiedliche physiologische Eigenschaften galten (Tabelle 2).<sup>63</sup>

<b>Altersgruppen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulative Häufigkeit</b>	<b>Kumulativer Prozentwert</b>
< 1 Jahr	18	12,08	18	12,08
1 – 5 Jahre	44	29,53	62	41,61
> 5 Jahre	87	58,39	149	100,00

Tab. 2: Gruppeneinteilung nach dem Alter

Eine weitere Unterteilung erfolgte anhand der bei der Narkoseeinleitung verwendeten Narkotika. Nach Narkoseinduktionsmethode wurden 3 verschiedene Narkosegruppen gebildet. Die „Nur Propofol“ Gruppe, die „Nur Sevofluran“ Gruppe und eine Kombinationsgruppe, die beide Medikamente erhielten (Tabelle 3).

<b>Narkosegruppe</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulative Häufigkeit</b>	<b>Kumulativer Prozentwert</b>
nur Propofol	18	12.08	18	12.08
nur Sevofluran	44	29.53	62	41.61
Propofol und Sevofluran	87	58.39	149	100.00

Tab. 3: Gruppen nach verwendeten Narkotika

Die Kombinationsgruppe stellte mit 71,1% der Patienten die größte Gruppe dar. In der „Nur Propofol“ Gruppe befanden sich 18,8% und in der „Nur Sevofluran“ Gruppe 10,1% der Patienten.

In der folgenden Abbildung erfolgt eine Zuordnung der Narkoseverfahren in den Altersgruppen.

<b>Tabelle von Narkosegruppe nach Altersgruppe</b>					
<b>Narkosegruppe</b>		<b>Altersgruppe</b>			
		<b>&lt; 1 Jahr</b>	<b>1–5 Jahre</b>	<b>&gt; 5 Jahre</b>	<b>Summe</b>
nur Propofol	Häufigkeit	1	3	24	28
	Prozent	0.67	2.01	16.11	18.79
	Row Pct	3.57	10.71	85.71	
	Col Pct	556	6.82	27.59	
nur Sevofluran	Häufigkeit	4	7	4	15
	Prozent	2.68	4.70	2.68	10.07
	Row Pct	26.67	46.67	26.67	
	Col Pct	22.22	15.91	4.60	
Propofol und Sevofluran	Häufigkeit	13	34	59	106
	Prozent	8.72	22.82	39.60	71.14
	Row Pct	12.26	32.08	55.66	
	Col Pct	72.22	77.27	67.82	
Summe		18	44	87	149
		12.08	29.53	58.39	100.00

Tab. 4: Narkoseverfahren in den verschiedenen Altersgruppen.

Die „Nur Propofol“ Gruppe mit 28 Probanden setzte sich zusammen aus 12 Jungen (42,9%) und 16 Mädchen (57,1%) mit einem medianen Alter von 11.8 Jahren (IQR: 7,0 – 14,3 Jahre). Größe und Gewicht betrugen im Median 154 cm (IQR: 133 – 167 cm) und 44 kg

(IQR: 28 – 58 kg). Die „Nur Sevofluran“ Gruppe mit 15 Probanden bestand aus 7 Jungen (46,7%) und 8 Mädchen (53,3%) mit einem medianen Alter von 4,0 Jahren (IQR: 0,8 – 5,2 Jahre). Die Größe und Gewicht lagen im Median bei 98 cm (IQR: 74 – 106 cm) und 13,0 kg (IQR: 9 – 19 kg). Die Kombinationsgruppe mit 106 Probanden bildete sich aus 65 Jungen (61,3%) und 41 Mädchen (38,7%) mit einem medianen Alter von 6,0 Jahren (IQR: 2,4 – 9,1 Jahre). Mediane Körpergröße und Gewicht waren 116 cm (IQR: 93 – 140 cm) und 21 kg (IQR: 14 – 33 kg).

Die mediane Nüchternzeit betrug 13 Stunden (IQR: 12 – 15 Stunden).

Folgende Boxplot-Grafiken zeigen den zeitlichen Verlauf der erfassten hämodynamischen Parameter. Diese umfassen (1) den Herzindex, (2) die Herzfrequenz, (3) den Schlagvolumenindex, (4) den mittleren arteriellen Blutdruck, (5) die Schlagvolumenvarianz und (6) die myokardiale Kontraktilität. Dargestellt sind die Zeitpunkte T1-T7.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Markierung der statistischen Signifikanz in den folgenden Abbildungen verzichtet. Die Signifikanzen sind in den Tabellen 6 - 13 zu finden.

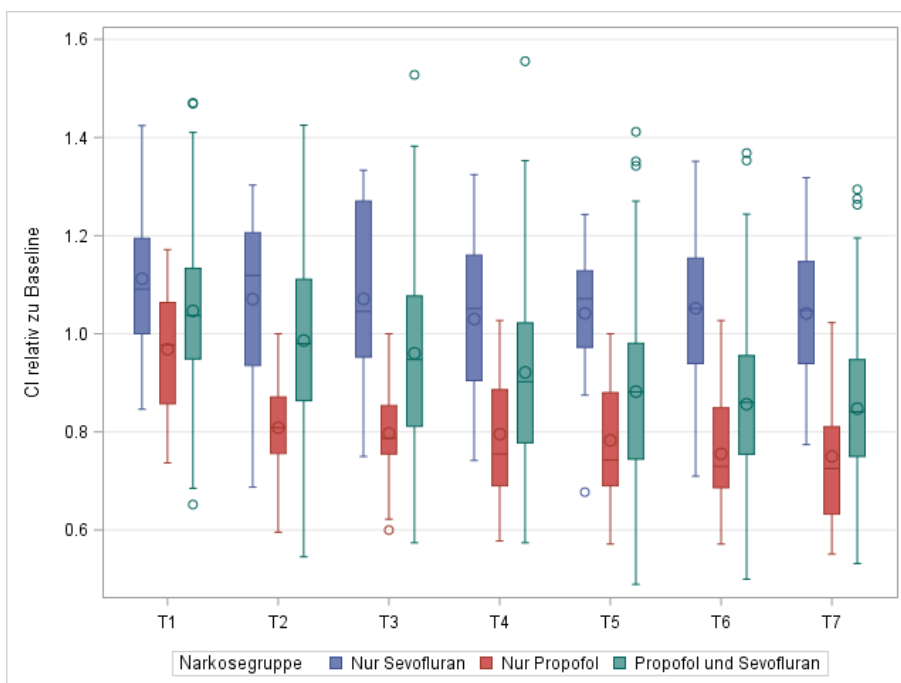


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf des Herzindex (CI) für die drei Narkosegruppen

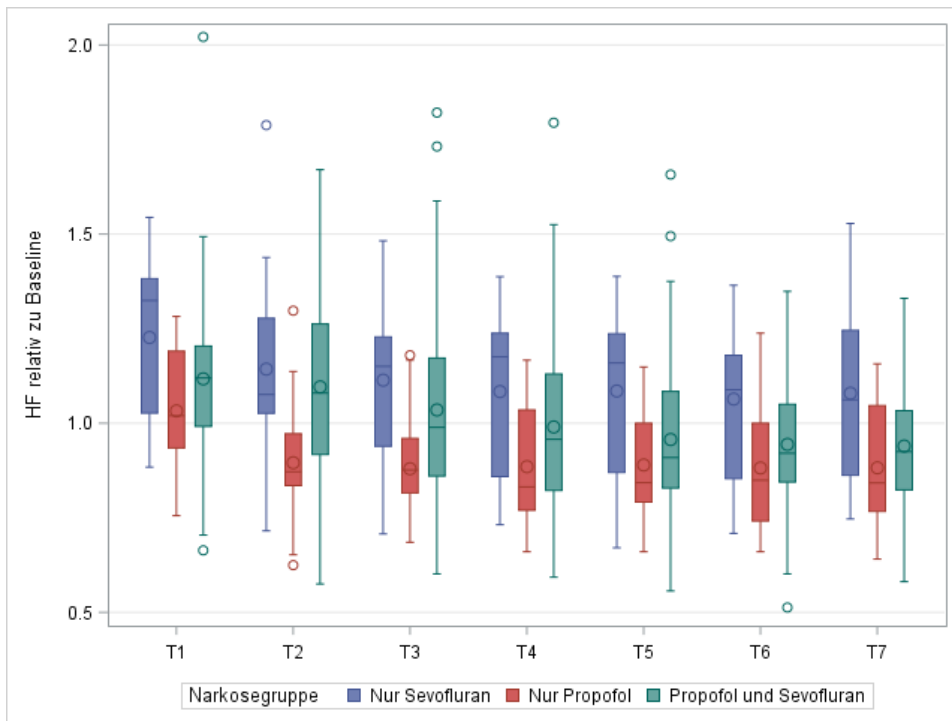


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (HF) für die drei Narkosegruppen

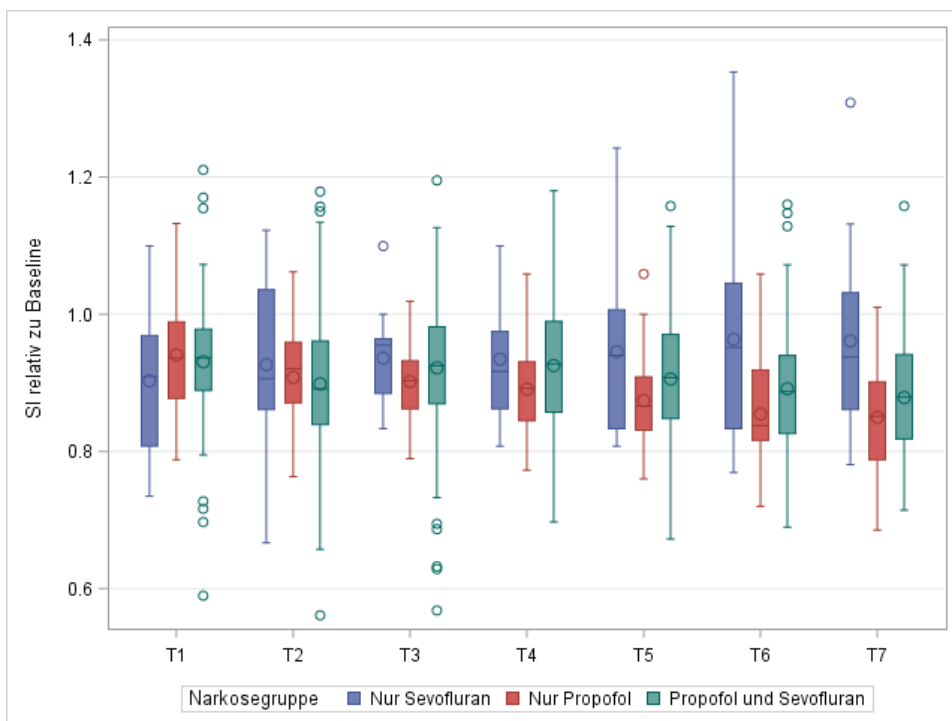


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf des Schlagvolumenindex (SI) für die drei Narkosegruppen

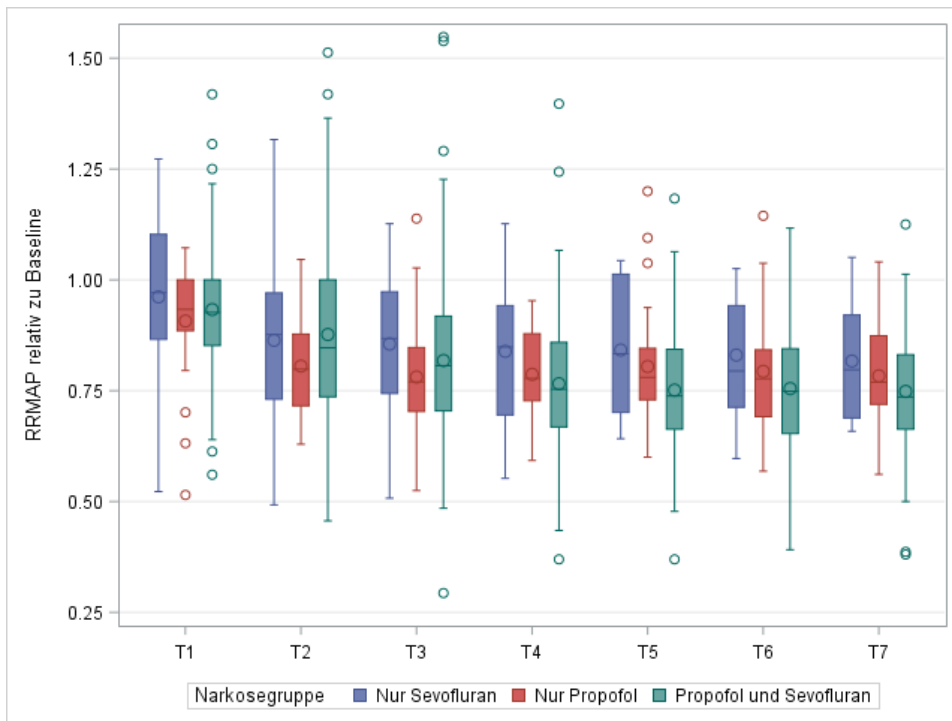


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (RRMAP) für die drei Narkosegruppen

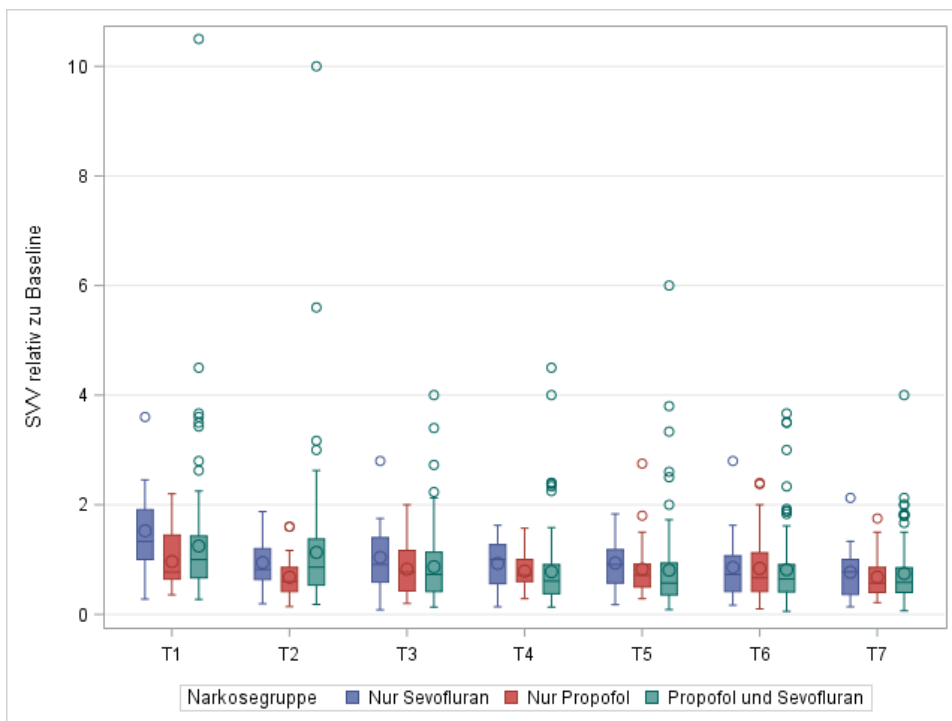


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Schlagvolumenvarianz (SVV) für die drei Narkosegruppen

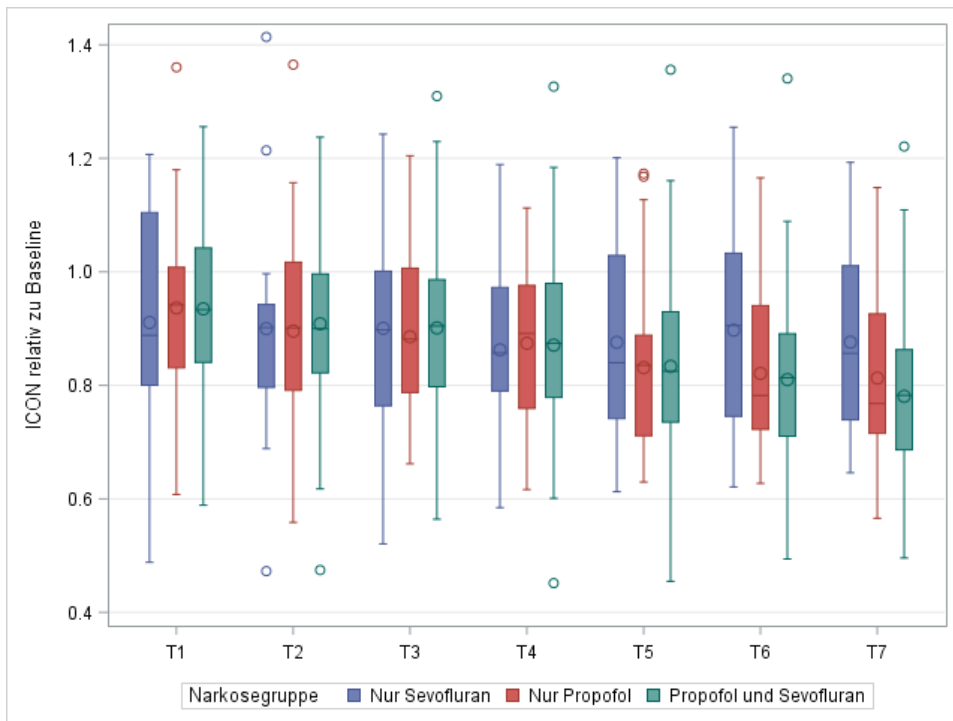


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der myokardialen Kontraktilität (ICON) für die drei Narkosegruppen



## 7.2. Vergleiche zwischen den Narkosegruppen

In der folgenden Tabelle erfolgte ein Vergleich zwischen den Narkosegruppen zu festen Zeitpunkten.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>
<b>CI</b>	F(2,145) = 6.47, <b>p= 0.0020</b>	F(2,146) = 1.27, p=0.2838	F(2,146) = 5.39, <b>p=0.0055</b>	F(2,146) = 2.49, <b>p=0.0128</b>	F(2,146) = 2.01, p=0.1374	F(2,146) = 1.71, p=0.1841	F(2,146) = 3.53, <b>p=0.0319</b>	F(2,146) = 3.30, <b>p=0.0398</b>
<b>ICON</b>	F(2,145) = 1.24, p=0.2920	F(2,146) = 1.17, p=0.3127	F(2,146) = 1.95, p=0.1465	F(2,146) = 1.74, p=0.1796	F(2,146) = 1.42, p=0.2452	F(2,146) = 1.18, p=0.3100	F(2,146) = 1.74, p=0.1796	F(2,146) = 1.10, p=0.3355
<b>HF</b>	F(2,145) = 5.51, <b>p= 0.0049</b>	F(2,146) = 14.02, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 17.44, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 17.86, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 14.20, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 12.68, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 12.65, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 14.60, <b>p&lt;0.0001</b>
<b>RRmap</b>	F(2,142) = 6.24, <b>p=0.0025</b>	F(2,143) = 1.43, p=0.2419	F(2,146) = 2.01, p=0.1370	F(2,145) = 0.77, p=0.4664	F(2,145) = 3.55, <b>p=0.0314</b>	F(2,145) = 8.51, <b>p=0.0003</b>	F(2,146) = 6.08, <b>p=0.0029</b>	F(2,145) = 5.95, <b>p=0.0033</b>
<b>SI</b>	F(2,145) = 16.81, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 15.06, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 12.50, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 11.31, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 10.26, <b>p&lt;0.0001</b>	F(2,146) = 9.29, <b>p=0.0002</b>	F(2,146) = 6.77, <b>p=0.0015</b>	F(2,146) = 6.56, <b>p=0.0019</b>
<b>SVV</b>	F(2,145) = 1.83, p=0.1648	F(2,146) = 9.27, <b>p=0.0002</b>	F(2,146) = 8.01, <b>p=0.0005</b>	F(2,146) = 1.02, p=0.3646	F(2,146) = 1.89, p=0.1545	F(2,146) = 2.26, p=0.1080	F(2,146) = 0.16, p=0.8556	F(2,146) = 0.59, p=0.5562

Tab. 5: ANOVA zum Vergleich zwischen den Narkosegruppen: Darstellung der erweiterten hämodynamischen Parameter zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

Aus dieser Tabelle lässt sich ableiten ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Narkosegruppen in CI, ICON, HF, RRmap, SI und SVV zu einem festen Zeitpunkt existiert ( $p<0.05$ ) oder nicht ( $p\geq 0.05$ ).

Im Folgenden wird getestet zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Zeitpunkten besteht.

T0:

	<b>Nur Propofol vs. nur Sevofluran</b>	<b>Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe</b>	<b>Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe</b>
<b>CI</b>	<b>t = 3.40, p = 0,0045</b>	t= 1.62, p= 0.3242	<b>t= -2.98, p= 0.0105</b>
<b>ICON</b>	t= -0.17, p= 1.000	t= -1.40, p= 0.4890	t= -0.92, p= 1.0000
<b>HF</b>	<b>t= -3.23, p= 0.0075</b>	<b>t= -2.67, p= 0.0258</b>	t= 1.60, p= 0.3378
<b>RRmap</b>	<b>t= 4.88, p &lt;.0001</b>	t= 1.61, p= 0.3315	<b>t= -2.70, p= 0.0237</b>
<b>SI</b>	<b>t= 6.64, p &lt;.0001</b>	<b>t= 3.95, p= 0.0003</b>	<b>t= -3.40, p= 0.0027</b>
<b>SVV</b>	t= -1.59, p= 0.3561	t= -1.85, p= 0.1989	t= 0.36, p= 1.0000

Tab. 6: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T0 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T1:

	<b>Nur Propofol vs. nur Sevofluran</b>	<b>Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe</b>	<b>Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe</b>
<b>CI</b>	t= 0.40, p= 1.0000	t= -1.12, p= 0.7995	t= -1.30, p= 0.5874
<b>ICON</b>	t= 0.06, p= 1.0000	t= -1.32, p= 0.5685	t= -1.03, p= 0.9087
<b>HF</b>	<b>t= -6.94, p &lt;.0001</b>	<b>t= -3.85, p= 0.0006</b>	<b>t= 2.73, p= 0.0219</b>
<b>RRmap</b>	t= 1.54, p= 0.3975	t= 0.52, p= 1.0000	t= -1.49, p= 0.4164
<b>SI</b>	<b>t= 5.76, p &lt; 0001</b>	<b>t= 3.56, p= 0.0015</b>	<b>t= -3.49, p= 0.0021</b>
<b>SVV</b>	<b>t= -4.14, p= 0.0006</b>	<b>t= -2.93, p= 0.0120</b>	<b>t= 2.68, p= 0.0252</b>

Tab. 7: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T1 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T2:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
CI	t= -1.88, p= 0.2034	<b>t= -3.32, p= 0.0036</b>	t= -0.57, p= 1.0000
ICON	t= -0.41, p= 1.0000	t= -1.86, p= 0.195	t= -0.95, p= 1.0000
HF	<b>t= -7.56, p &lt;.0001</b>	<b>t= -5.22, p &lt;.0001</b>	t= 1.56, p= 0.363
RRmap	t= 1.74, p= 0.2670	t= -0.45, p= 1.0000	t= -1.89, p= 0.1851
SI	<b>t= 4.93, p &lt;.0001</b>	<b>t= 3.77, p= 0.0006</b>	<b>t= -2.60, p= 0.0315</b>
SVV	<b>t= -3.01, p= 0.0135</b>	<b>t= -3.96, p= 0.0003</b>	t= -0.36, p= 1.0000

Tab. 8: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T2 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T3:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
CI	t= -2.08, p= 0.1314	<b>t= -3.01, p= 0.0093</b>	t= -0.16, p= 1.0000
ICON	t= -0.48, p= 1.0000	t= -1.74, p= 0.2514	t= -0.85, p= 1.0000
HF	<b>t= -7.43, p &lt;.0001</b>	<b>t= -4.90, p &lt;.0001</b>	t= 2.37, p= 0.0576
RRmap	t= 1.31, p= 0.597	t= 0.50, p= 1.0000	t= -1.02, p= 0.9276
SI	<b>t= 5.15, p &lt;.0001</b>	<b>t= 3.04, p= 0.0084</b>	<b>t= -3.04, p= 0.0090</b>
SVV	t= -1.57, p= 0.3747	t= -0.59, p= 1.0000	t= 1.15, p= 0.7515

Tab. 9: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T3 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T4:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
<b>CI</b>	t= -1.26, p= 0.6405	t= -2.02, p= 0.1359	t= -0.01, p= 1.0000
<b>ICON</b>	t= -0.16, p= 1.0000	t= -1.47, p= 0.4302	t= -0.97, p= 1.0000
<b>HF</b>	<b>t= -5.69, p &lt;.0001</b>	<b>t= -3.98, p= 0.0003</b>	<b>t= 2.80, p= 0.018</b>
<b>RRmap</b>	t= 1.89, p= 0.1974	<b>t= 2.64, p= 0.0279</b>	t= -0.25, p= 1.0000
<b>SI</b>	<b>t= 5.12, p &lt;.0001</b>	<b>t= 2.57, p= 0.0342</b>	<b>t= -3.18, p= 0.0057</b>
<b>SVV</b>	t= -1.33, p= 0.5715	t= 0.20, p= 1.0000	t= 2.01, p= 0.1416

Tab. 10: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T4 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T5:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
<b>CI</b>	t= -1.78, p= 0.2499	t= -1.44, p= 0.4560	t= 0.93, p= 1.0000
<b>ICON</b>	t= -1.14, p= 0.7857	t= -1.52, p= 0.3957	t= 0.08, p= 1.0000
<b>HF</b>	<b>t= -5.53, p&lt;.0001</b>	<b>t= -3.09, p= 0.0075</b>	<b>t= 3.32, p= 0.0036</b>
<b>RRmap</b>	t= 2.13, p= 0.1176	<b>t= 4.11, p &lt;.0001</b>	t= 0.22, p= 1.0000
<b>SI</b>	<b>t= 5.04, p &lt;.0001</b>	<b>t= 2.64, p= 0.0282</b>	<b>t= -2.82, p= 0.0168</b>
<b>SVV</b>	t= -1.52, p= 0.4113	t= 0.37, p= 1.0000	t= 2.17, p= 0.0963

Tab. 11: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T5 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T6:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
<b>CI</b>	t= -2.40, p= 0.0636	t= -1.73, p= 0.2580	t= 1.76, p= 0.2406
<b>ICON</b>	t= -1.75, p= 0.2619	t= -1.40, p= 0.492	t= 1.03, p= 0.9114
<b>HF</b>	<b>t= -5.26, p &lt;.0001</b>	<b>t= -3.16, p= 0.0057</b>	<b>t= 3.29, p= 0.0039</b>
<b>RRmap</b>	t= 2.10, p= 0.1257	<b>t= 3.43, p= 0.0024</b>	t= -0.13, p= 1.0000
<b>SI</b>	<b>t= 4.38, p &lt;.0001</b>	t= 2.33, p= 0.0636	t= -2.32, p= 0.0663
<b>SVV</b>	t= -0.59, p= 1.0000	t= -0.46, p= 1.0000	t= 0.21, p= 1.0000

Tab. 12: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T6 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

T7:

	Nur Propofol vs. nur Sevofluran	Nur Propofol vs. Kombinationsgruppe	Nur Sevofluran vs. Kombinationsgruppe
<b>CI</b>	t= -2.26, p= 0.0882	t= -1.61, p= 0.3303	t= 1.79, p= 0.2295
<b>ICON</b>	t= -1.48, p= 0.4395	t= -0.73, p= 1.0000	t= 1.14, p= 0.7701
<b>HF</b>	<b>t= -5.25, p &lt;.0001</b>	<b>t= -3.11, p= 0.0069</b>	<b>t= 3.86, p= 0.0006</b>
<b>RRmap</b>	t= 2.39, p= 0.0645	<b>t= 3.37, p= 0.0030</b>	t= -0.35, p= 1.0000
<b>SI</b>	<b>t= 4.06, p= 0.0006</b>	<b>t= 2.51, p= 0.0402</b>	t= -2.08, p= 0.1191
<b>SVV</b>	t= -0.94, p= 1.0000	t= -0.90, p= 1.0000	t= 0.47, p= 1.0000

Tab. 13: Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T7 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur

### ***Herzindex (CI)***

Der Herzindex in der „Nur Propofol“ Gruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T7 gemessen und beträgt 27,5% (IQR: 18,9 – 36,7%). In der „Nur Sevofluran“ Gruppe liegt keine signifikante Veränderung des Herzindexes über den zeitlichen Verlauf vor. Der Herzindex in der Kombinationsgruppe ändert sich signifikant über den zeitlichen Verlauf und nimmt ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T7 gemessen und beträgt 15,9% (IQR: 5,3 – 25,0%).

### ***Herzfrequenz (HF)***

Die Herzfrequenz in der „Nur Propofol“ Gruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T4 gemessen und beträgt 16,8% (IQR: -3,5 – 23,0%). In der „Nur Sevofluran“ Gruppe erfolgt keine signifikante zeitliche Veränderung der Herzfrequenz. In der Kombinationsgruppe ändert sich die Herzfrequenz signifikant über den zeitlichen Verlauf und nimmt ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T5 gemessen und beträgt 9,1% (IQR: -8,4 – 17,1%).

### ***Schlagvolumenindex (SI)***

Der Schlagvolumenindex in der „Nur Propofol“ Gruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T6 gemessen und beträgt 16,2% (IQR: 8,1 – 18,4%). Der Schlagvolumenindex in der „Nur Sevofluran“ Gruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T2 gemessen und beträgt 9,4% (IQR: -3,6 – 13,9%). Der Schlagvolumenindex in der Kombinationsgruppe ändert sich signifikant über den zeitlichen Verlauf und nimmt ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline wurde zum Zeitpunkt T7 gemessen und beträgt 12,1% (IQR: 5,9 – 18,2%).

### ***Mittlere arterieller Blutdruck (RRmap)***

Der mittlere arterielle Blutdruck in der „Nur Propofol“ Gruppe, der „Nur Sevofluran“ Gruppe und der Kombinationsgruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme in der „Nur Propofol“ Gruppe beträgt 23.1% (IQR: 12.6 – 28.1%), in der „Nur Sevofluran“ Gruppe 20.1% (IQR: 5.8 – 28.7%) und in der Kombinationsgruppe 26.4% (IQR: 16.9 – 33.7%).

### ***Schlagvolumenvarianz (SVV)***

Die Schlagvolumenvarianz in der „Nur-Propofol“ Gruppe, der „Nur Sevofluran“ Gruppe und der Kombinationsgruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme in der „Nur Propofol“ Gruppe beträgt 42,9% (IQR: 14,3% – 60,0%), in der „Nur Sevofluran“ Gruppe 27,3% (IQR: -7,1 – 59%) und in der Kombinationsgruppe 42.8% (IQR: 6.3 – 64.3%).

### ***Myokardiale Kontraktilität (ICON)***

Die myokardiale Kontraktilität in der „Nur Propofol“ Gruppe, der „Nur Sevofluran“ Gruppe und der Kombinationsgruppe nimmt signifikant über den zeitlichen Verlauf ab. Die größte Abnahme relativ zur Baseline beträgt in der „Nur Propofol“ Gruppe 23.2% (IQR: 7.4 – 28.5%), in der „Nur Sevofluran“ Gruppe 16.0% (IQR: -2.9 – 25.9%) und in der Kombinationsgruppe 21.7% (IQR: 13.7 – 31.4%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Propofol-Gruppe alle erhobenen Parameter mit der Zeit abnehmen. In der Sevofluran-Gruppe bleiben der Herzindex und die Herzfrequenz konstant, während die restlichen Variablen einen signifikanten Abfall über die Zeit zeigen. In der Kombinations-Gruppe vollzieht sich in allen Parameter eine signifikante Änderung. Bis zum Zeitpunkt T7 nehmen alle ab.

### 7.3. Adjustierte Modelle

In diesem adjustierten Modell, einem linear gemischten Modell, wird der zeitliche Verlauf der hämodynamischen Parameter, unabhängig von Narkosegruppe, Alter, Größe und Gewicht untersucht. Es wird die zeitliche Entwicklung der Variablen berücksichtigt. Es wurde ein zufälliger Effekt auf der Patientenebene vorausgesetzt. Dies gilt für Herzindex, Herzfrequenz, Schlagvolumenindex, mittlerer arterieller Blutdruck, Schlagvolumenvarianz und myokardiale Kontraktilität.

Im Folgenden werden die zuvor erwähnten sechs Parameter einzeln in Tabellen dargestellt. Eine Interpretation der Ergebnisse findet sich unterhalb der entsprechenden Tabelle.

Am Ende dieses Kapitels werden zusätzlich Typ 3-Tests durchgeführt, um zu zeigen, ob durch das Hinzufügen weiterer Variablen das Modell verbessert wird. Die statistische Berechnung dieser Modelle erfolgte durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Statistisch signifikante Werte in den Tabellen sind fett dargestellt.



Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			4,2516	0.4035	142	10.54	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		0.1082	0.1950		0.55	0.5799
Altersgruppe	> 5 Jahre		-0.08465	0.2741		-0.31	0.7579
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-0.6459	0.2319	142	-2.79	<b>0.0061</b>
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.1265	0.1524	142	-0.83	0.4081
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			0.002858	0.005506	142	0.52	0.6045
Gewicht			-0.00041	0.007459	142	-0.05	0.9566
Zeit			-0.1453	0.01830	142	-7.94	<b>&lt;0.0001</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Sevofluran	0.1531	0.03088	142	4.96	<b>&lt;0.0001</b>
Zeit*Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	0.04100	0.02055	142	2.00	<b>0.0479</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Propofol	0				

Tab. 14: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den Herzindex

Aus diesem Modell geht (anhand der p-Werte) hervor, dass weder das Alter, noch die Größe oder das Gewicht signifikanten Einfluss auf den Herzindex haben, dafür aber die Zeit und die Narkosegruppe. Hierbei hat sich gezeigt, dass eine Interaktion von Zeit und Narkosegruppe in die Modelle aufgenommen werden muss. Die Interaktion bedeutet, dass die zeitliche Entwicklung des Herzindex für die verschiedenen Narkosegruppen unterschiedlich ist. Dieses adjustierte Modell wurde auch für die Variablen HF, SI, RRmean SVV und ICON angewendet und in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			164.36	8.2262	142	19.98	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		-10.5994	3.9278	142	-2.70	<b>0.0078</b>
Altersgruppe	> 5 Jahre		-17.2414	5.5185	142	-3.12	<b>0.0022</b>
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-3.1578	5.0557	142	-0.62	0.5332
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.6695	3.3370	142	-0.20	0.8413
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			-0.4305	0.1109	142	-3.88	<b>0.0002</b>
Gewicht			0.2218	0.1501	142	1.48	0.1416
Zeit			-1.4212	0.4270	142	-3.33	<b>0.0011</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Sevofluran	1.6790	0.7199	142	2.33	<b>0.0211</b>
Zeit*Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.07477	0.4795	142	-0.16	0.8763
Zeit*Narkosegruppe		nur Propofol	0				

Tab. 15: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die Herzfrequenz

Die Herzfrequenz nimmt signifikant im zeitlichen Verlauf ab. Die Altersgruppe, Körpergröße und die Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit haben signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz. Das Körpergewicht sowie die Narkosegruppe nicht.

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			17.3052	3.0583	142	5.66	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		2.2834	1.4864	142	1.54	0.1267
Altersgruppe	> 5 Jahre		2.3902	2.0901	142	1.14	0.2547
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-3.9246	1.6974	142	-2.31	<b>0.0222</b>
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.8730	1.1135	142	-0.78	0.4343
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			0.2318	0.04197	142	5.52	<b>&lt;0.0001</b>
Gewicht			-0.09610	0.05690	142	-1.69	0.0934
Zeit			-1.0003	0.1089	142	-9.18	<b>&lt;0.0001</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Sevofluran	0.8235	0.1836	142	4.48	<b>&lt;0.0001</b>
Zeit*Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	0.3246	0.1223	142	2.65	<b>0.0089</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Propofol	0				

Tab. 16: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den Schlagvolumenindex

Der Schlagvolumenindex nimmt signifikant im zeitlichen Verlauf ab. Die Narkosegruppe, Körpergröße und die Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit haben signifikanten Einfluss auf den Schlagvolumenindex.

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			78.4987	4.6586	142	16.85	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		1.9333	2.2502	142	0.86	0.3917
Altersgruppe	> 5 Jahre		3.4978	3.1634	142	1.11	0.2707
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-3.6929	2.4096	142	-1.53	0.1276
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-2.6926	1.5777	142	-1.71	0.0901
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			0.008700	0.06360	142	0.14	0.8914
Gewicht			0.09027	0.08623	142	1.05	0.2969
Zeit			-2.5644	0.1429	142	-17.94	<b>&lt;0.0001</b>

Tab. 17: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den mittleren arteriellen Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck nimmt signifikant im zeitlichen Verlauf ab. Für die weiteren Variablen wurden keine signifikanten Effekte auf den mittleren arteriellen Blutdruck gefunden.

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			16.4852	1.9799	142	8.33	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		0.1278	0.8699	142	0.15	0.8835
Altersgruppe	> 5 Jahre		-0.4706	1.2238	142	-0.38	0.7012
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	4.2890	1.7374	142	2.47	<b>0.0147</b>
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	2.0783	1.1512	142	1.81	0.0731
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			-0.04951	0.02457	142	-2.02	<b>0.0458</b>
Gewicht			0.04992	0.03333	142	1.50	0.1364
Zeit			-0.3999	0.1646	142	-2.43	<b>0.0164</b>
Zeit*Narkosegruppe		nur Sevofluran	-0.5717	0.2778	142	-2.06	<b>0.0415</b>
Zeit*Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.3388	0.1849	142	-1.83	0.0690
Zeit*Narkosegruppe		nur Propofol	0				

Tab. 18: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die Schlagvolumenvarianz

Die Schlagvolumenvarianz nimmt signifikant im zeitlichen Verlauf ab. Die Narkosegruppe, Körpergröße und die Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit haben signifikanten Einfluss auf die Schlagvolumenvarianz.

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			106.58	10.9703	142	9.71	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		-3.0913	5.3677	142	-0.58	0.5656
Altersgruppe	> 5 Jahre		-4.8949	7.5506	142	-0.65	0.5179
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-6.5245	5.7402	142	-1.14	0.2576
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-1.3728	3.7492	142	-0.37	0.7148
Narkosegruppe		nur Propofol	0				
Größe			0.1632	0.1516	142	1.08	0.2835
Gewicht			-0.6081	0.2056	142	-2.96	<b>0.0036</b>
Zeit			-2.9789	0.1680	142	-17.73	<b>&lt;0.0001</b>

Tab. 19: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die myokardiale Kontraktilität

Die myokardiale Kontraktilität nimmt signifikant im zeitlichen Verlauf ab. Auch das Körpergewicht hat einen signifikant Einfluss auf den Parameter ICON.

Um zu zeigen, welche Faktoren außer den Adjustierungsvariablen Alter, Körpergröße und Gewicht eine Veränderung des CI verursachen wurde ein weiteres Modell berechnet. Es wird untersucht inwieweit SV, HF, ICON, SVV, Narkosegruppe und die Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit Einfluss auf CI nehmen. Der Herzindex wird als abhängige Variable angenommen während als unabhängige Variablen die Einflussgrößen auf diesen (SV, HF, ICON, SVV, Narkosegruppe) sowie die Parameter Alter, Gewicht und Größe und die Narkosegruppe gelten. Es wird in diesem Modell das Schlagvolumen anstatt des auf die Körpergröße und Gewicht normierte Schlagvolumenindex benutzt, da in dem Modell auch für Körpergröße und Gewicht adjustiert wurde.

Das Modell dazu liefert folgende Ergebnisse:

Lösung für feste Effekte							
Effekt	Altersgruppe	Narkosegruppe	Schätzwert	Standartfehler	DF	t-Wert	Pr(> t )
Intercept			-0.8756	0.2005	142	-4.37	<0.0001
HF			0.03204	0.000506	142	63.32	<0.0001
ICON			0.008546	0.000655	142	13.06	<0.0001
SV			0.04878	0.002072	142	23.55	<0.0001
SVV			-0.00510	0.001224	142	-4.17	<0.0001
Altersgruppe	1 - 5 Jahre		0.6053	0.08985	142	6.74	<0.0001
Altersgruppe	> 5 Jahre		0.6241	0.1264	142	4.94	<0.0001
Altersgruppe	< 1 Jahr		0				
Narkosegruppe		nur Sevofluran	-0.2141	0.1024	142	-2.09	0.0383
Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	0				
Narkosegruppe		nur Propofol	-0.03722	0.08228	142	-0.45	0.6517
Größe			-0.00647	0.002625	142	-2.46	0.0149
Gewicht			-0.02995	0.003789	142	-7.91	<0.0001
Zeit*Narkosegruppe		nur Sevofluran	0.01984	0.01018	142	1.95	0.0533
Zeit*Narkosegruppe		Propofol und Sevofluran	-0.00521	0.004189	142	-1.24	0.2159
Zeit*Narkosegruppe		nur Propofol	-0.01455	0.007695	142	-1.89	0.0606

Tab. 20: Lineares multivariablen gemischtes Modell für den Herzindex und dessen potentielle Einflussvariablen SV, HF, ICON, SVV, Narkosegruppe und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit. Adjustiert wurde außerdem für Alter, Größe, Gewicht und Narkosegruppe

Typ 3 Tests der festen Effekte				
Effekt	Num DF	Den DF	F-Statistik	Pr > F
HF	1	142	4010.01	<b>&lt;0.0001</b>
ICON	1	142	170.45	<b>&lt;0.0001</b>
SV	1	142	554.49	<b>&lt;0.0001</b>
SVV	1	142	17.36	<b>&lt;0.0001</b>
Altersgruppe	2	142	23.01	<b>&lt;0.0001</b>
Narkosegruppe	2	142	2.22	0.1127
Größe	1	142	6.07	<b>0.0149</b>
Gewicht	1	142	62.51	<b>&lt;0.0001</b>
Zeit*Narkose-Gruppe	3	142	2.93	<b>0.0356</b>

Tab. 21: Typ 3-Tests für HF, ICON, SV, SVV, Altersgruppen, Narkosegruppe, Größe, Gewicht und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit

Diese Typ 3-Tests sagen aus, ob das Modell verbessert wird, wenn eine Variable mit in das Modell aufgenommen wird. Dies ist auch für die Narkosegruppe der Fall, da die Interaktion signifikant ist. Daher ist der Effekt der jeweiligen Narkosegruppe auf den Herzindex im zeitlichen Verlauf unterschiedlich. Als signifikante Einflussfaktoren auf den Herzindex identifizierten wir in dieser Studie die HF, ICON, SV und SVV. Es zeigt sich, dass die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und ICON einen signifikant positiven Einfluss auf den Herzindex haben, während die Schlagvolumenvariabilität einen signifikant negativen Einfluss ausübt, wenn für das Alter, die Größe und das Gewicht des Patienten adjustiert werden. Auch liegt eine signifikante Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit vor.



## 8. Diskussion

Zielsetzung dieser Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss die bei der Narkoseeinleitung verwendeten Narkotika auf die kindliche Herzleistung haben.

Bisher gibt es keine vergleichbare Studie an Kindern, welche in Abhängigkeit der verabreichten Narkotika die Entwicklung der hämodynamischen Parameter mit Fokus auf das Schlagvolumen während der Narkoseinduktion untersucht.

Die erhobenen Daten belegen, dass die Verwendung von Propofol zu einer signifikant höheren Suppression des kardiovaskulären Systems führt als die Applikation von Sevofluran. In der Propofol-Gruppe zeigt sich eine signifikante Veränderung im Sinne einer Abnahme aller Parameter mit der Zeit.

Im Gegensatz dazu bleiben in der Sevofluran-Gruppe der Herzindex und die Herzfrequenz konstant. Das Schlagvolumen, der mittlere arterielle Blutdruck, die Schlagvolumenvarianz und ICON zeigen einen signifikanten Abfall.

In der Kombi-Gruppe erfolgt eine signifikante Abnahme aller untersuchten Variablen im zeitlichen Verlauf.

Zu allen Messzeitpunkten (T1 bis T7) zeigte sich in der Sevofluran-Gruppe ein signifikant höherer Herzindex als im Vergleich zu der Propofol-Gruppe. Im Mittel liegt die Differenz im CI bei 25%. Die größte Diskrepanz zeigt sich zum Zeitpunkt T3 mit einem prozentualen Unterschied von 27% im Vergleich zur Baseline.

In der Kombinationsgruppe kommt es ebenso zu einem Abfall des CI, dieser setzt jedoch deutlich langsamer ein und ist mit einem Abfall von maximal 15% geringer ausgeprägt als in der Propofol-Gruppe mit 25%. Der CI verhält sich initial stabiler als in den beiden anderen Gruppen.

Dieser Sachverhalt ist zurückzuführen auf die Charakteristika der verwendeten Narkotika. Im Vergleich zu Sevofluran wird Propofol mit einer ausgeprägteren kreislaufdepressiven Wirkung assoziiert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Propofol eine

Betablocker ähnliche Wirkung auf das Myokard ausübt, wobei die negativ-inotropen und negativ-chronotropen Effekte am deutlichsten ausgeprägt sind.<sup>64,65</sup>

In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich dieser Effekt. Vergleicht man den Verlauf der Herzfrequenzen zwischen Propofol- und Sevofluran-Gruppe zeigt sich in der Propofolgruppe ein stärkerer Herzfrequenzabfall als in der Sevoflurangruppe.

Auch der vom ICON-Messgerät erhobene myokardiale Kontraktilitätswert nimmt sowohl in der Propofolgruppe als auch in der Sevoflurangruppe ab. Konkordant zur Herzfrequenz ist die Abnahme der Kontraktilität über die Zeit in der Propofol-Gruppe größer als in der Sevofluran-Gruppe.

Mulier et al. zeigten in ihrer Studie, dass die kardiovaskulären Auswirkungen von Propofol dosisabhängig sind. Sie wiesen nach, dass der negativ inotrope Effekt von Propofol mit steigender Dosis zunimmt.<sup>66</sup>

Weitere Erklärungen für die ausgeprägtere Abnahme der Kreislaufparameter in der Propofol-Gruppe sind eine Propofol induzierte Vasodilatation sowie die Abnahme der Sensitivität kardialer Baroreflexoren.<sup>67</sup>

Interessant ist nicht nur die stärkere Senkung, sondern auch wie schnell diese zeitlich eintritt. Bereits 4 Minuten nach Narkoseinduktion fällt der CI in der Propofol-Gruppe relativ zum Ausgangswert um 24,5% (IQR: 11,4 – 31%) ab. Dieser initial höhere Abfall könnte dadurch erklärt werden, dass durch die Verabreichung von Propofol in kürzerer Zeit eine tiefere Narkose erreicht wird.<sup>68</sup>

Im gleichen Zeitraum steigt in der Sevofluran-Gruppe die Herzfrequenz und in der Folge auch der Herzindex an. Sevofluran erzeugte somit eine stabilere Hämodynamik und Narkoseeinleitung. Die erhöhte Herzfrequenz kann möglicherweise durch eine flachere Narkosetiefe im Vergleichszeitraum bedingt sein. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte ein, durch die Maskeneinleitung verursachtes, höheres kindliches Stressniveaus sein. Zu diesem Schluss kamen auch Cropper J. et al in ihrer Arbeit zur Identifikation möglicher Faktoren, die eine erschwerte Narkoseinduktion bei Kindern bewirken können.<sup>69</sup>

Nader et. al. und Ballester et. al. konnten in ihren Studien zeigen, dass Sevofluran im Vergleich zu Propofol einen kardioprotektiven Effekt aufweist.<sup>70,71</sup> Die protektive Wirkung beruht dabei weniger auf einer geringeren Suppression des kardiovaskulären Systems sondern auf einer Beeinflussung des Myokards auf zellulärer Ebene. In der Studie von De Hert et al. konnte demonstriert werden, dass bei Patienten mit Eingriffen an den Koronarien der Einsatz von Sevofluran postoperativ in einer verminderten Zellschädigung sowie einer stabileren linksventrikulären Funktion resultierte.<sup>72</sup>

Es ist aber zu hinterfragen, inwieweit dieser beschriebene kardioprotektive Effekt auch für pädiatrische Patienten gilt. So konnte in der Arbeit von Bettex et. al. keine eindeutige Überlegenheit von Sevofluran gezeigt werden. Lediglich in der Subgruppe von Kindern unter 6 Monaten könnte der Einsatz von Sevofluran bezüglich kardioprotektiver Effekte einer total intravenösen Anästhesie überlegen sein.<sup>73</sup>

Yum MK et al. demonstrierten, dass die Verabreichung von Sevofluran bei pädiatrischen Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz führt.<sup>74</sup>

Unsere Arbeit deckt sich mit dieser Erkenntnis. Zu allen Zeitpunkten liegt die Herzfrequenz in der Sevofluran-Gruppe höher als in der Propofol-Gruppe.

Die Zunahme der Herzfrequenz erfolgt vermutlich aufgrund der vagolytischen und sympathomimetischen Wirkweise von Sevofluran. Dieser Mechanismus würde auch den Blutdruckabfall in der Sevofluran-Gruppe erklären.<sup>75</sup>

Hanamoto et al. konnten im Rahmen ihrer an Säuglingen durchgeführten Studie einen paradoxen Zusammenhang zeigen. Die vagolytische und sympathimometische Wirkung von Sevofluran korrelierte mit der Höhe der endtidal gemessenen Sevoflurankonzentration. Eine Zunahme der Sevoflurankonzentration bewirkte eine geringere Beeinflussung der Regulation des autonomen Nervensystems und somit stabilere kardiovaskuläre Parameter.<sup>76</sup>

Wir konnten in dieser Arbeit diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Eine mögliche Erklärung könnte das höhere Durchschnittsalter des Patientenkollektivs sein. Dieses lag in der Sevofluran-Gruppe bei 3,5 Jahren und somit deutlich oberhalb der Studienpopulation von Hanamoto et al.

## 9. Limitationen der Arbeit

Bei der Beurteilung unserer Ergebnisse gilt es einige Umstände als kritisch zu betrachten.

Limitierende Faktoren dieser Studie sind das vergleichsweise kleine Patientenkollektiv und die inhomogene Fallzahl in den unterschiedlichen Gruppen. So umfasst die Kombinationsgruppe mit 106 Kindern deutlich mehr Patienten als die reine Propofolgruppe mit 28 und die Sevoflurangruppe mit 15.

Die in dieser Studie gesehenen wichtigen Trends können Grundlage für größere prospektive Studien sein, in denen in den einzelnen Patientengruppen mehr Patienten eingeschlossen werden können.

Einen weiteren Kritikpunkt stellen die verfahrensbedingten individuell unterschiedlichen „Ausgangsbedingungen“ dar. Zu Messbeginn, bei Erreichen von Sevofluran 3,5% endexpiratorisch oder 45 Sekunden nach i.v. Propofolverabreichung, können unterschiedliche Narkosetiefen vorliegen. Der Wirkeintritt der Narkotika wird nicht nur von der verabreichten Gesamtdosis sowie der Geschwindigkeit der Verabreichung, sondern auch durch die Verteilung der Substanzen und die Metabolisierungsrate der einzelnen Patienten bestimmt.

Eine individuell unterschiedliche Narkosetiefe und somit Beeinflussung der Kreislaufparameter kann auch der Verabreichung einer Prämedikation zugrunde liegen. Typischerweise werden für die Prämedikation Benzodiazepine wie Midazolam verwendet. Sie bewirken aufgrund ihrer anxiolytischen und sedierenden Wirkung eine Reduzierung des kindlichen Stresses. Gleichzeitig erfolgt über pharmakologische Interaktionen eine Herabsetzung der benötigten Narkotikadosen, sowie ein schnellerer Wirkeintritt von diesen.<sup>77-79</sup>

Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass in der Kombinationsgruppe nicht unterschieden wird, ob die Einleitung mit Propofol oder Sevofluran durchgeführt wurde, da bereits kurz nach Induktion das zweite Narkotikum mitverabreicht wurde. Aus diesem Grund entschieden wir uns, nicht zwischen den beiden Varianten zu unterscheiden.

Eine vergleichbare Studie, welche sich auf diesen Aspekt konzentriert, ist die Studie von Coté et al. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mithilfe des nicht-invasiven Monitorings von Schlagvolumen und HZV bereits früh hämodynamische Trends erfasst werden können und eine Integration in das Basismonitoring sinnvoll erscheint. Diese Erkenntnisse konnten wir in unserer Studie bestätigen.

## **9.1. Einschränkungen der TEB**

Eine Vielzahl an Studien untersuchte in den letzten Jahren die Validität der HZV-Messung mittels TEB. Als klinischer Goldstandard diente dabei in den meisten durchgeführten Studien die Thermodilution. Es finden sich sehr gute Übereinstimmungen, aber auch deutliche Abweichungen.

Wurde ein anderes Messgerät verwendet, wird dies gesondert angeführt. Da alle Verfahren die gemeinsame Grundlage der thorakalen Impedanzmessung teilen, ist davon auszugehen, dass diverse Einschränkungen in unterschiedlichem Maße für andere Messgeräte auch gelten. Bei der Beurteilung der Einschränkungen ist dieser Punkt zu berücksichtigen. Eine unzureichende Korrelation zeigten dabei Tomaske et al. in deren Studie Kinder mit angeborenen Herzdefekten untersucht wurden.<sup>80</sup>

Auch Simon et al. konnten an erwachsenen Patienten keine ausreichende Korrelation bei postoperativen Messungen mittels ICG Monitor 862146, Philips Medical Systems nach Herzoperationen nachweisen.<sup>81</sup> Heringlake et al. bestätigten diese Ergebnisse durch ihre Untersuchungen an 29 elektiv herzoperierten Patienten.<sup>82</sup>

Des Weiteren demonstrierten Petter et al. eine geringe Übereinstimmung für Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie und schwerer Herzinsuffizienz.<sup>83</sup> Diese und weitere Studien<sup>27,84-90</sup> sowie Metaanalysen verschiedener Messgeräte<sup>91,92</sup> kommen zu dem Schluss, dass unter folgenden Umständen von nicht akkuraten Messwerten ausgegangen werden muss:

- Hämodynamisch relevante Herzklappenvitien (v.a. Aortenklappeninsuffizienz)
- Anomalien der Aorta wie Aortendilatation bzw. Aneurysmen sowie eine verminderte Compliance der Gefäße

- Herzrhythmusstörungen und Herzschrittmacher
- Herzdefekte wie Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes, intra- und perikardiale Shunts
- Intrathorakale Flüssigkeitsansammlungen wie bei Lungenödem
- Häodynamische Instabilität bei Sepsis
- Inkonstante Körpertemperatur
- Interferenzen des elektrischen Feldes durch elektrische Gerätschaften wie Elektroauter im OP, eingeführte Drainagen und Drähte
- Stark agitierte Patienten, da durch Bewegung Messartefakte hervorgerufen werden

Diese Einschränkungen müssen kritisch gesehen werden und können nicht ohne Limitationen auf jegliche Patienten angewendet werden. Ein Hauptproblem der diversen Studien stellt das sehr heterogene Patientenkollektiv dar. Erklärbar ist dieses durch das Spektrum an Herzerkrankungen, welche die Durchführung eines Rechtherzkatheters erfordern. Diese Annahme wurde sowohl in den Metaanalyse von Suehiro et. al als auch in der von Peyton et al. bestätigt.<sup>91,92</sup>

Im Gegensatz dazu zeigte die 2017 veröffentlichte Studie von Narula et al. einen fehlenden Einfluss von strukturellen Herzerkrankungen auf die Messgenauigkeit. Es wurden bei 50 pädiatrischen Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen eine Herzkatheteruntersuchung benötigten, zu definierten Zeitpunkten der Herzindex mittels Thermodilutionsverfahren und elektrischer Bioimpedanzmessung bestimmt. Trotz verschiedener angeborener struktureller Herzdefekte konnte eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden demonstriert werden.<sup>93</sup>

Die Studie von Albert et al., zeigt an Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz, dass geringfügige Änderungen der Körpertemperatur Einfluss auf die Messgenauigkeit nehmen könnten. So zeigte sich in dieser Studie bei diskret erniedrigter Körpertemperatur eine Abweichung des HZV. Es fanden sich unter diskreter Hypothermie Diskrepanzen von mehr als 15% zu den mittels Thermodilution gemessenen Werten.

Erhoben wurden die Daten mit dem BioZ ICG Monitor von CardioDynamics, San Diego, California.<sup>94</sup>

In unserer Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass nur sehr geringfügige Temperaturänderungen erfolgten. Einerseits da sich das Messintervall auf einen vergleichsweise kurzen Zeitraum von maximal 14 Minuten beschränkte. Andererseits wurde durch die Anwendung von Wärmesystemen und nicht-invasiver Temperaturüberwachung versucht, eine Normothermie sicher zu stellen.

In der von uns durchgeführten Arbeit zeigte sich eine Schwierigkeit in der Messausführung. Vor allem bei Kleinkindern konnten die Elektroden teilweise nicht platziert werden, da sie sehr unruhig waren und sich viel bewegten, wodurch die Elektroden vom Patientenkabel getrennt wurden. Darüber hinaus war es schwierig bei manchen Patienten die Elektroden auf der Haut anzubringen, da zuvor Pflegecremes und andere lipidhaltige Lotionen aufgetragen wurden. Um die Haftung der Elektroden zu verbessern wurde die Haut mittels alkoholischer Lösung gereinigt. Nach Durchführung dieser Maßnahme konnte eine gute Haftung sichergestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Erheben verlässlicher und akkurater Messwerte abhängig ist von kardiovaskulären Grunderkrankungen, technologischen Aspekten sowie der Handhabung des Anwenders.

Mit dieser Studie an pädiatrischen Patienten konnten wir erstmalig zeigen, dass die Narkoseinduktion mit Propofol, im Vergleich zur Narkoseinduktion mit Sevofluran, eine signifikant größere Abnahme des kindlichen Herzindex bewirkt. Alle erfassten hämodynamischen Parameter fallen in der „Nur Propofol“ Gruppe deutlich stärker ab als in der „Nur Sevofluran“ Gruppe. Auch in der Kombinationsgruppe kommt zu einem Abfall des CI. Dieser setzt jedoch deutlich langsamer ein und ist geringer ausgeprägt als in der Propofol-Gruppe. In der Kombinationsgruppe verhält sich der Herzindex initial am stabilsten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Mit Ausnahme des arteriellen Blutdrucks, fallen in der Kombinationsgruppe auch alle weiteren hämodynamischen Parameter ab. Die Abnahme ist jedoch nicht so ausgeprägt wie in der „Nur-Propofol“ Gruppe.

Die Untersuchungsgruppe umfasst ein breites Spektrum an Operationsindikationen in allen Altersklassen, was eine gute Aussagekraft über Anwendbarkeit und Etablierung in das Basismonitoring ermöglicht. Wir konnten zeigen, dass das Monitoring sicher anzuwenden ist und wertvolle Zusatzinformationen bezüglich hämodynamischer Trends liefern kann.

Aufgrund der zuvor erwähnten neuen Erkenntnisse wurde mit dieser Arbeit die Grundlage für weitere Studien im Bereich des nicht-invasiven hämodynamischen Monitorings bei pädiatrischen Patienten geschaffen.



## 10. Ausblick

» *There is no simple 'push button' method for accurately measuring cardiac output.* «<sup>102</sup>

Diese Aussage wurde 1990 von J. Conway getätigt und veranschaulicht sehr gut, welche enormen Entwicklungen sich in den letzten Jahrzehnten im Bereich des HZV-Monitorings getan haben.

Im Bereich der Erwachsenenmedizin gehört das invasive HZV-Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin zur täglichen Routine. Diese Systeme sind an neonatologischen und pädiatrischen Patienten aufgrund ihrer Invasivität jedoch nur eingeschränkt einsetzbar und somit für den routinemäßigen Gebrauch nicht geeignet. Dies macht den Einsatz alternativer Verfahren nötig.

In Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage konnten wir in dieser Arbeit eine sehr gute Anwendbarkeit des ICON-Monitors zur Erfassung von HZV-Trends demonstrieren.<sup>103,104</sup>

Die Impedanzkardiographie weist gegenüber den etablierten Methoden zahlreiche Vorteile auf. Dieses Verfahren ist kontinuierlich, nicht-invasiv, einfach anwendbar und reproduzierbar. Aufgrund der fehlenden Invasivität wird diese Technik sehr gut von Kindern toleriert und kaum als störend empfunden. Bislang wurde die TEB-Methode vor allem auf Intensivstationen und während kardialer Risikooperationen zur Überwachung der Hämodynamik eingesetzt. Der Anwendungsbereich als Teil des Routinemonitorings in der Kinderanästhesie ist sehr vielversprechend, da sowohl in der Narkoseinduktion als auch in der Narkoseausleitung früh hämodynamische Trends abgebildet und erfasst werden. Man erhält mit dem Herzzeitvolumen eine sehr wichtige Determinante der Perfusion.

## 11. Zusammenfassung

Das Herzzeitvolumen gilt als zentrale Größe in der Hämodynamik. Es gibt Aufschluss über Perfusion und Versorgung der peripheren Organe sowie die Pumpleistung des Herzens. Obwohl in der heutigen Hochleistungsmedizin eine Vielzahl an verschiedensten Monitoringverfahren zur Verfügung stehen, konnte sich keine nicht-invasive Methode zur routinemäßigen Bestimmung des HZV etablieren. Ein vielversprechendes Verfahren stellt die Impedanzkardiographie dar, bei welchem über transkutane Elektroden thorakale Widerstandsänderungen erfasst und darüber auf das Schlagvolumen bzw. HZV rückgeschlossen werden kann. Diese Technik ermöglicht eine kontinuierliche, nicht invasive Erfassung hämodynamischer Parameter, die rasch verfügbar und einfach in ihrer Handhabung ist.

In dieser Arbeit wird mithilfe des ICON-Monitors untersucht, ob die Induktion einer Narkose bei Kindern Veränderungen der Hämodynamik bewirkt und ob Unterschiede zwischen den verwendeten Narkotika bestehen.

Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission und Zustimmung der Erziehungsberechtigten wurden 150 Kinder in die Studie eingeschlossen. Anhand des verwendeten Hypnotikums erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen, nämlich die „Nur Propofol“ Gruppe, die „Nur Sevofluran“ Gruppe sowie die Kombinationsgruppe. Die „Nur Propofol“ Gruppe setzt sich zusammen aus 28 Probanden mit einem medianen Alter von 11.8 Jahren (IQR: 7.0 – 14.3 Jahre). Größe und Gewicht betragen im Median 154 cm (IQR: 133 – 167 cm) und 44 kg (IQR: 28 – 58 kg). Die „Nur Sevofluran“ Gruppe umfasst 15 Probanden, welche ein medianes Alter von 3.5 Jahren (IQR: 0.8 – 5.2 Jahre) haben. Größe und Gewicht liegen im Median bei 98 cm (IQR: 74 – 106 cm) und 13.0 kg (IQR: 9 – 19 kg). Die Kombinationsgruppe bildet sich aus 106 Probanden mit einem medianen Alter von 6.2 Jahren (IQR: 2 – 9 Jahre). Mediane Körpergröße und Gewicht sind 116 cm (IQR: 93 – 140 cm) und 21.0 kg (IQR: 14 – 33 kg).

Die von ICON erhobenen Parameter waren HF, SV, SI, CO, CI, SVV, ICON und TFC. Zusätzlich erfolgte parallel eine nicht invasive Blutdruckmessung zur Bestimmung des MAP. Bei allen pädiatrischen Patienten wurde eine Messung vor Narkoseinduktion

(=Referenzwert) durchgeführt, sowie eine kontinuierliche Messung nach Induktion mit Messdatenaufzeichnung alle 2 Minuten.

In unserer Studie zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikanter Abfall des Herzindex während der Narkoseinduktion. Die stärkste Reduktion erfolgte in der Propofol-Gruppe, in welcher es zu einer deutlichen Abnahme aller hämodynamischen Parameter kam. Im Gegensatz dazu verhielten sich in der Sevofluran-Gruppe der Herzindex und die Herzfrequenz konstant. Zu allen Messzeitpunkten zeigte sich in der Sevofluran-Gruppe ein signifikant höherer Herzindex als im Vergleich zu der Propofolgruppe. Im Mittel liegt die Differenz im CI bei 25%. Die größte Diskrepanz zeigt sich zum Zeitpunkt T3 mit einem prozentualen Unterschied von 27% im Vergleich zur Baseline.

Das Schlagvolumen, der mittlere arterielle Blutdruck, die Schlagvolumenvarianz und ICON fielen auch in der Sevofluran-Gruppe ab, jedoch geringer ausgeprägt als in der Propofolgruppe. Es lässt sich folgern, dass die Verabreichung von Propofol zu einer ausgeprägteren Beeinflussung der Hämodynamik führt. In der Kombinations-Gruppe erfolgte eine signifikante Abnahme aller untersuchten Variablen im zeitlichen Verlauf. Obwohl es ebenso zu einem Abfall des CI kommt, setzt dieser deutlich langsamer ein und ist mit einem Abfall von maximal 15% geringer ausgeprägt als in der Propofol-Gruppe mit 25%. Der CI verhält sich initial stabiler als in den beiden anderen Gruppen.

In unserer Arbeit zeigte sich eine gute Anwendbarkeit des ICON-Monitors und wir sehen Potential für eine zukünftige Integrierung der kontinuierlichen HZV-Messung in das Standardmonitoring. Es können relevante hämodynamische Trends noch früher erkannt werden, die Therapie dadurch optimiert und schlussendlich vielleicht sogar das Patientenoutcome verbessert werden.

## Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Nicht invasives hämodynamisches Monitoring während der Narkoseeinleitung von pädiatrischen Patienten**

- **eine vergleichende Analyse der Hämodynamik zwischen inhalativer und intravenöser Narkoseeinleitung**

selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen, als solche erkenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Fr. Kirsi Manz) hat Unterstützung bei der Auswertung der Daten gegeben. Dies wurde an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

Des Weiteren versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Wien, 12.08.2020

---

Ort, Datum

Michael Buchsteiner

---

Unterschrift

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. med. Florian Brettner und Dr. med. Julius Wermelt. Stets konnte ich auf ihre Unterstützung zählen und mich zu jeder Tages- und Nachtzeit an sie wenden. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Daniel Chappell für die Auswahl dieses interessanten, praxisnahen Themas und seine fachliche und organisatorische Betreuung.

Ganz besonders danke ich dem Pflorgeteam der Anästhesiologischen Abteilung des Doktor von Haunerschen Kinderspitals. Vom ersten Tag an integrierten sie mich in ihr Team, ließen mich an der Patientenversorgung teilhaben und lebten mir einen liebe- und hingebungsvollen Umgang mit den kleinen Patienten vor.

Ich möchte auch dem Institut für Medizinische Informatik Biometrie Epidemiologie in Großhadern danken für die Beantwortung der vielen Fragen im Rahmen der statistischen Auswertung der Daten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie sowohl für deren immerwährende Geduld und Rückhalt, als auch deren moralische und finanzielle Unterstützung, welche mir es erst ermöglichte, mein Studium so konsequent und zielstrebig zu bewältigen.

## **Gender Erklärung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des Maskulinum verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

## 12. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Einflussfaktoren der Vorlast: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der verschiedenen Determinanten der Vorlast	8
Abb. 2:	Einflussfaktoren der Nachlast: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Determinanten der Nachlast	11
Abb. 3:	Zusammenhang zwischen HZV und dem Lebensalter	13
Abb. 5:	Beispiel eines EKGs mit zugehöriger Impedanzkurve, der ersten Ableitung der Impedanz und der Pulsoxymetrie	26
Abb. 6:	Flussprofil der Erythrozyten in Systole und Diastole	28
Abb. 7:	Einflussgrößen der thorakalen Bioimpedanz	29
Abb. 8:	Position der Elektroden bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten	31
Abb. 9:	Position der Elektroden bei Neugeborenen und Kleinkindern	31
Abb. 10:	Zeitlicher Verlauf des Herzindex (CI) für die drei Narkosegruppen	37
Abb. 11:	Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (HF) für die drei Narkosegruppen	38
Abb. 12:	Zeitlicher Verlauf des Schlagvolumenindex (SI) für die drei Narkosegruppen	38
Abb. 13:	Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (RRMAP) für die drei Narkosegruppen	39
Abb. 14:	Zeitlicher Verlauf der Schlagvolumenvarianz (SVV) für die drei Narkosegruppen	39
Abb. 15:	Zeitlicher Verlauf der myokardialen Kontraktilität (ICON) für die drei Narkosegruppen	40

### 13. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Altersabhängigkeit der hämodynamischen Parameter	13
Tab. 3:	Gruppeneinteilung nach dem Alter der Patienten	35
Tab. 4:	Gruppeneinteilung nach den verwendeten Narkotika	35
Tab. 5:	Narkoseverfahren in den verschiedenen Altersgruppen	36
Tab.6:	ANOVA zum Vergleich zwischen den Narkosegruppen: Darstellung der erweiterten hämodynamischen Parameter zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten	41
Tab. 7:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T0 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	42
Tab. 8:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T1 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	42
Tab. 9:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T2 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	43
Tab. 10:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T3 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	43
Tab. 11:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T4 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	44
Tab. 12:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T5 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	44
Tab. 13:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T6 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	45
Tab. 14:	Paarweiser t-Test zwischen jeweils 2 Narkosegruppen zum Zeitpunkt T7 mit Adjustierung auf multiples Testen durch Bonferroni-Korrektur	45



Tab. 15: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den Herzindex	49
Tab. 16: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die Herzfrequenz	50
Tab. 17: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den Schlagvolumenindex	51
Tab. 18: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf den mittleren arteriellen Blutdruck	52
Tab. 19: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die Schlagvolumenvarianz	53
Tab. 20: Einfluss von Alter, Narkosegruppe, Größe, Gewicht, zeitlichem Verlauf und Interaktion zwischen Narkosegruppe und Zeit auf die myokardiale Kontraktilität	54
Tab. 21: Lineares multivariables gemischtes Modell für den Herzindex und dessen potentielle Einflussvariablen	55

## 14. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BGA	Blutgasanalyse <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
BMI	Body-Mass-Index <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Cardiac index (Herzindex)
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CVP	Central venous pressure (zentraler Venendruck)
Erw.	Erwachsene
h	Stunde
HF	Herzfrequenz <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)
HI	Herzindex <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
HZV	Herzzeitvolumen <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
ICON	Myokardiale Kontraktilität
ICG	Impedance cardiography (Impedanz-Kardiographie)
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
J	Jahre
Kg KG	Pro Kilogramm Körpergewicht <sup>[L]<sub>SEP</sub>]</sup>
l/min	Liter pro Minute
MAP	Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)

mg	Milligramm
ml	Milliliter
NG	Neugeborene
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
PiCCO	Pulse contour cardiac output (Pulskontur-Herzzeitvolumen)
PONV	Postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
R	Widerstand
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
SD	Standartabweichung
SI	Schlagvolumenindex
SV	Schlagvolumen <sup>[11]</sup> <sub>SEP</sub>
SVV	Schlagvolumenvariation <sup>[11]</sup> <sub>SEP</sub>
TEB	Thorakale elektrische Bioimpedanz
TVI	Time velocity integral (Zeit-Geschwindigkeits-Integral)
U	Spannung
VEPT	Volume of electrically participating thoracic tissue (elektrisch partizipierendes Thoraxgewebe)
Z	Impedanz
Z <sub>0</sub>	Basisimpedanz
ZVD	Zentraler Venendruck <sup>[11]</sup> <sub>SEP</sub>

## 15. Literaturverzeichnis

1. Von Leyden EK, Felix;. Die deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts, Band 2: Felix Klemperer; 1905.
2. Becke K. Komplikationen in der Kinderanästhesie. Der Anästhesist 2014 Jul;63(7):548-54.
3. Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ. Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. Anesth Analg 2009;108:887-97.
4. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970;283:447-51.
5. Ostergaard M, Nielsen J, Rasmussen JP, Berthelsen PG. Cardiac output--pulse contour analysis vs. pulmonary artery thermodilution. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:1044-9.
6. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am J Cardiol 1971;27:392-6.
7. Lapp H, Krakau I. Das Herzkatheterbuch: Thieme Verlag; 2013.
8. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987;317:1098.
9. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. Am J Cardiol 1976;38:645-53.
10. Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. Adv Physiol Educ 2001;25:53-61.
11. Toyoda D, Fukuda M, Iwasaki R, et al. The comparison between stroke volume variation and filling pressure as an estimate of right ventricular preload in patients undergoing renal transplantation. J Anesth 2015;29:40-6.
12. Michard F, Chemla D, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:935-9.
13. Holder AL, Pinsky MR. Applied physiology at the bedside to drive resuscitation algorithms. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014;28:1642-59.
14. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. Intensive Care Med 2011;37:1672-9.
15. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. Intensive Care Med 2005;31:517-23.

16. Huang CC, Fu JY, Hu HC, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008;36:2810-6.
17. Ney L, Reuter D, Dinkel M, et al. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer; 2012.
18. Bening C, Beller CJ, Hagl S. Vergleich der Calciumsensitivität und Kontraktilität von infantilen und adulten Kardiomyozyten. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2006;20:195-202.
19. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, Keidan I, Livingstone D, Perel A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth* 2005;94:721-6.
20. Hamlin RL, del Rio C.  $dP/dt(max)$ --a measure of 'baroinometry'. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2012;66:63-5.
21. Zhong L, Tan RS, Ghista DN, Ng EY, Chua LP, Kassab GS. Validation of a novel noninvasive cardiac index of left ventricular contractility in patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H2764-72.
22. Hamilton WF, Remington JW. Some factors in the regulation of the stroke volume. *Am J Physiol* 1948;153:287-97.
23. Jöhr M. *Kinderanästhesie*. 8th ed: Elsevier; 2013.
24. Zust S. *Relevanz des Blutdruckes in der Kinderanästhesie*. Luzern 2016.
25. Hoeft AM, Helfried; Pasch, Thomas. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*: Springer Berlin; 2008.
26. Norozi K, Beck C, Osthaus WA, Wille I, Wessel A, Bertram H. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2008;100:88-94.
27. Zoremba N, Bickenbach J, Krauss B, Rossaint R, Kuhlen R, Schalte G. Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1314-9.
28. Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H, et al. Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth* 2005;95:603-10.
29. Fagard R, Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:1-5.
30. Lund-Johansen P. The dye dilution method for measurement of cardiac output. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:6-12.
31. Ehrlich BE, Clausen C, Diamond JM. Lithium pharmacokinetics: single-dose experiments and analysis using a physiological model. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980;8:439-61.

32. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D, et al. Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:245-51.
33. Mateu Campos ML, Ferrandiz Selles A, Gruartmoner de Vera G, et al. [Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations]. *Med Intensiva* 2012;36:434-44.
34. Conway J, Lund-Johansen P. Thermodilution method for measuring cardiac output. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:17-20.
35. Brandt L, Mertzluft F. [The meaningfulness of central venous blood samples. Central venous versus mixed venous O<sub>2</sub> status]. *Anaesthesist* 1991;40:131-44.
36. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Crit Care* 2011;15:232.
37. Sangkum L, Liu GL, Yu L, Yan H, Kaye AD, Liu H. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth* 2016;30:461-80.
38. Karapinar B, Cura A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Int* 2007;49:593-9.
39. Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972;29:241-6.
40. Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, et al. Single injection thermodilution. A flow-corrected method. *Anesthesiology* 1996;85:481-90.
41. Evans DC, Doraiswamy VA, Prosciak MP, et al. Complications associated with pulmonary artery catheters: a comprehensive clinical review. *Scand J Surg* 2009;98:199-208.
42. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472-7.
43. Payen D, Gayat E. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S7.
44. Broch O, Renner J, Gruenewald M, et al. A comparison of third-generation semi-invasive arterial waveform analysis with thermodilution in patients undergoing coronary surgery. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:451081.
45. Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA, et al. Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:23-30.
46. Berton C, Cholley B. Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 2002;6:216-21.

47. Feinberg MS, Hopkins WE, Davila-Roman VG, Barzilai B. Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995;107:769-73.
48. Perrino AC, Jr., Harris SN, Luther MA. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology* 1998;89:350-7.
49. Poelaert J, Schmidt C, Van Aken H, Hinder F, Mollhoff T, Loick HM. A comparison of transoesophageal echocardiographic Doppler across the aortic valve and the thermodilution technique for estimating cardiac output. *Anaesthesia* 1999;54:128-36.
50. Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G. Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:229-37.
51. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg* 2010;111:1180-92.
52. Nyboer J, Kreider MM, Hannapel L. Quantitative studies of electrical conductivity of the peripheral body segments; basic and practical considerations. *Ann West Med Surg* 1951;5:11-20.
53. Liebman FM, Bagno S. An electrical impedance method for the determination of vascular changes in the terminal vascular bed of membranous structures. *Phys Med Biol* 1958;2:271-9.
54. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 1966;37:1208-12.
55. Judy WV, Langley FM, McCowen KD, Stinnett DM, Baker LE, Johnson PC. Comparative evaluation of the thoracic impedance and isotope dilution methods for measuring cardiac output. *Aerosp Med* 1969;40:532-6.
56. Woltjer HH, Bogaard HJ, de Vries PM. The technique of impedance cardiography. *Eur Heart J* 1997;18:1396-403.
57. Sramek BB. Cardiac output by electrical impedance. *Med Electron* 1982;13:93-7.
58. Bernstein DP, Lemmens HJ. Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:443-50.
59. Bernstein DP. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med* 1986;14:904-9.
60. Sakamoto K, Kanai H. Electrical characteristics of flowing blood. *IEEE Trans Biomed Eng* 1979;26:686-95.

61. Noninvasive Cardiac Output Electrical Cardiometry. 2014. at [https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public\\_resources/C2\\_C3\\_Brochure\\_EN\\_2014\\_A4\\_online\\_0.pdf](https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public_resources/C2_C3_Brochure_EN_2014_A4_online_0.pdf).
62. Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance. *AACN Clin Issues* 1999;10:385-99.
63. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:395-404.
64. Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OH. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* 1991;46:99-105.
65. Fujinaka W, Shimizu J, Iribe G, et al. Effects of propofol on left ventricular mechanoenergetics in the excised cross-circulated canine heart. *Acta Med Okayama* 2012;66:435-42.
66. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991;72:28-35.
67. Xu WY, Wang N, Xu HT, et al. Effects of sevoflurane and propofol on right ventricular function and pulmonary circulation in patients undergone esophagectomy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:272-9.
68. Chen CH, Yang YL, Chen WM, Shyr MH. Comparison of the anesthesia profiles between sevoflurane-nitrous oxide and propofol-nitrous oxide conveyed by laryngeal mask airway in patients undergoing ambulatory gynecological surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006;44:101-7.
69. Cropper J, Edwards L, Hearst D, et al. Factors associated with a difficult induction of general anaesthesia. *Cochlear Implants Int* 2011;12 Suppl 2:S30-2.
70. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:269-74.
71. Ballester M, Llorens J, Garcia-de-la-Asuncion J, et al. Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: a randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:874-81.
72. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-9.
73. Bettex DA, Wanner PM, Bosshart M, et al. Role of sevoflurane in organ protection during cardiac surgery in children: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:157-65.



74. Yum MK, Kim JT, Kim HS. Increased non-stationarity of heart rate during general anaesthesia with sevoflurane or desflurane in children. *Br J Anaesth* 2008;100:772-9.
75. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *Br J Anaesth* 2001;87:748-54.
76. Hanamoto H, Boku A, Morimoto Y, Sugimura M, Kudo C, Niwa H. Appropriate sevoflurane concentration to stabilize autonomic activity during intubation with rocuronium in infants: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2015;15:64.
77. Johr M. [Midazolam for premedication in pediatric patients: pros and cons debate]. *Anaesthesist* 2013;62:171.
78. Wang R, Wang WH. [Effects of intranasal midazolam premedication on inhaled induction of anesthesia with sevoflurane of pediatric patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96:1907-11.
79. Savla JR, Ghai B, Bansal D, Wig J. Effect of intranasal dexmedetomidine or oral midazolam premedication on sevoflurane EC50 for successful laryngeal mask airway placement in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2014;24:433-9.
80. Tomaske M, Knirsch W, Kretschmar O, et al. Cardiac output measurement in children: comparison of Aesculon cardiac output monitor and thermodilution. *Br J Anaesth* 2008;100:517-20.
81. Simon R, Desebbe O, Henaine R, Bastien O, Lehot JJ, Cannesson M. [Comparison of ICG thoracic bioimpedance cardiac output monitoring system in patients undergoing cardiac surgery with pulmonary artery cardiac output measurements]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:537-41.
82. Heringlake M, Handke U, Hanke T, et al. Lack of agreement between thermodilution and electrical velocimetry cardiac output measurements. *Intensive Care Med* 2007;33:2168-72.
83. Petter H, Erik A, Bjorn E, Goran R. Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon impedance versus thermodilution. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011;31:39-47.
84. Jensen L, Yakimets J, Teo KK. A review of impedance cardiography. *Heart Lung* 1995;24:183-93.
85. Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med* 2015;43:177-85.
86. Cordtz J, Ladefoged SD. Bioimpedance cardiac output measurement in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2011;57:475-6.

87. Wong KL, Hou PC. The accuracy of bioimpedance cardiography in the measurement of cardiac output in comparison with thermodilution method. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996;34:55-9.
88. Critchley LA, Peng ZY, Fok BS, James AE. The effect of peripheral resistance on impedance cardiography measurements in the anesthetized dog. *Anesth Analg* 2005;100:1708-12.
89. Critchley LA, Calcroft RM, Tan PY, Kew J, Critchley JA. The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:679-85.
90. Sageman WS, Riffenburgh RH, Spiess BD. Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:8-14.
91. Suehiro K, Joosten A, Murphy LS, et al. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput* 2016;30:603-20.
92. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010;113:1220-35.
93. Narula J, Chauhan S, Ramakrishnan S, Gupta SK. Electrical Cardiometry: A Reliable Solution to Cardiac Output Estimation in Children With Structural Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:912-7.
94. Albert NM, Hail MD, Li J, Young JB. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care* 2004;13:469-79.
95. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology* 2017;126:376-93.
96. Cook-Sather SD, Litman RS. Modern fasting guidelines in children. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:471-81.
97. Engelhardt T, Wilson G, Horne L, Weiss M, Schmitz A. Are you hungry? Are you thirsty?--fasting times in elective outpatient pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2011;21:964-8.
98. Yurtcu M, Gunel E, Sahin TK, Sivrikaya A. Effects of fasting and preoperative feeding in children. *World J Gastroenterol* 2009;15:4919-22.
99. Buller Y, Sims C. Prolonged fasting of children before anaesthesia is common in private practice. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:107-10.

100. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999;90:896-905.
101. American Society of Anesthesiologists C. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2011;114:495-511.
102. Conway J. Clinical assessment of cardiac output. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:148-50.
103. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Crit Care Med* 1999;27:1203-13.
104. Caplow J, McBride SC, Steil GM, Wong J. Changes in cardiac output and stroke volume as measured by non-invasive CO monitoring in infants with RSV bronchiolitis. *J Clin Monit Comput* 2012;26:197-205.